

SÉRIE A, N° 346

N° D'ORDRE : 370

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

Victor LIVOVSKI

Licencié ès sciences

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'Étude des Oxindoles.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 1937, devant la Commission d'examen

28 AVR 1937

Président : M^{me} RAMART-LUCAS.

Examineurs : { M. DUPONT.
 { M. E. DARMOIS.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

SÉRIE A, N° 346

N° D'ORDRE : 370

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

Victor LIVOVSKI

Licencié ès sciences

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'Étude des Oxindoles.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

1937, devant la Commission d'examen

28 AVR 1937

Président : M^{me} RAMART-LUCAS.

Examineurs : { M. DUPONT.
 M. E. DARMOIS.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen G. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

<i>Professeurs honoraires</i>	H. LEBESGUE.	PÉCHARD.	MARCHIS.
	A. FERNBACH.	FREUNDLER.	VESSIOT.
	Emile PICARD.	AUGER.	PORTIER.
	Rémy PERRIER.	BLAISE.	MOLLIARD.
	Léon BRILLOUIN.	DANGEARD.	LAPICQUE.
	GUILLET.	LESPIEAU.	

PROFESSEURS

G. BERTRAND . . . T	Chimie biologique.	ROBERT-LÉVY . . . T	Physiologie comparée.
M. CAULLERY . . . T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
G. URBAIN T	Chimie générale.	Henri VILLAT . . . T	Mécanique des fluides et applications.
Emile BOREL . . . T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	Ch. JACOB T	Géologie.
Jean PERRIN . . . T	Chimie physique.	P. PASCAL T	Chimie minérale.
H. ABRAHAM . . . T	Physique.	M. FRÉCHET T	Calcul différentiel et calcul intégral.
E. CARTAN T	Géométrie supérieure.	E. ESCLANGON . . . T	Astronomie.
A. COTTON T	Recherches Physiques.	M ^{me} RAMART-LUCAS. T	Chimie organique.
J. DRACH T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	H. BEGHIN T	Mécanique physique et expérimentale.
Charles FABRY. T	Physique générale.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
Charles PÉREZ. T	Zoologie.	PAUTHENIER	Physique (P. C. B.).
Léon BERTRAND. T	Géologie structurale et géologie appliquée.	De BROGLIE T	Théories physiques.
E. RABAUD T	Biologie expérimentale.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
M. GUICHARD . . .	Chimie minérale.	P. JOB	Chimie générale.
Paul MONTEL . . . T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	LABROUSTE	Physique du Globe.
P. WINTREBERT. T	Anatomie et histologie comparées.	PRENANT	Zoologie.
L. BLARINGHEM. T	Botanique.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
O. DUBOSCQ . . . T	Biologie maritime.	BOHN	Zoologie (P. C. B.).
G. JULIA T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	COMBES T	Physiologie végétale.
C. MAUGUIN T	Minéralogie.	GARNIER T	Mathématiques générales.
A. MICHEL-LÉVY T	Pétrographie.	PÉRÈS	Mécanique des fluides.
H. BÉNARD T	Mécanique expérimentale des fluides.	HACKSPILL	Chimie (P. C. B.).
A. DENJOY T	Application de l'Analyse à la Géométrie.	LAUGIER T	Physiologie générale.
L. LUTAUD T	Géographie physique et géologie dynamique.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
Eugène BLOCH . . T	Physique théorique et physique céleste.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
G. BRUHAT	Physique.	G. RIBAUD T	Hautes températures.
E. DARMOIS	Enseignement de Physique.	CHAZY T	Mécanique rationnelle.
A. DEBIERNE . . . T	Physique Générale et Radioactivité.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
A. DUFOUR T	Physique (P. C. B.).	CROZE	Recherches Physiques.
L. DUNOYER	Optique appliquée.	DUPONT T	Théories chimiques.
A. GUILLIERMOND T	Botanique.	LANQUINE	Géologie.
M. JAVILLIER . . .	Chimie biologique.	VALIRON	Mathématiques générales.
L. JOLLAUD	Paléontologie.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
		MILLOT	Zoologie (P. C. B.).
		F. PERRIN	Théories physiques.
		VAVON	Chimie organique.
		G. DARMOIS	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.

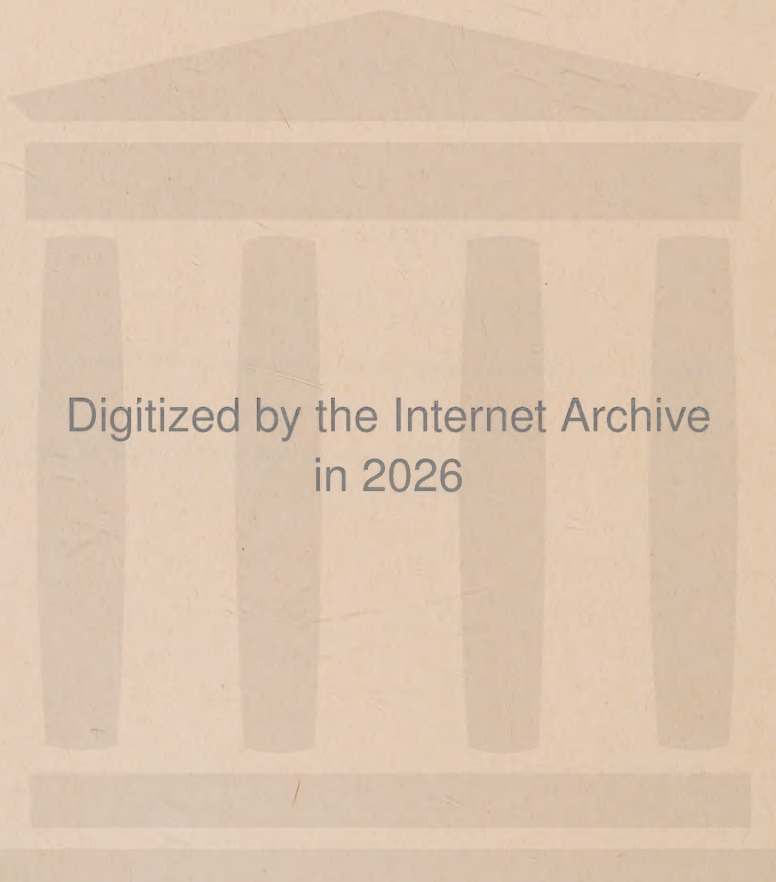


A MON MAITRE

MONSIEUR A. WAHL

Professeur au Conservatoire National des Arts et Métiers

Hommage de ma respectueuse et profonde gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546311_0071

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Témoignage d'affection et de pro-
fonde reconnaissance.*

A MA TANTE EMILIA BAROZZI

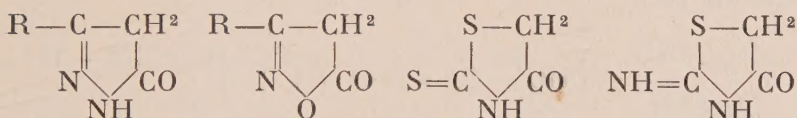
(in memoriam)

A MA FEMME, A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

Contribution à l'Étude des Oxindoles

Introduction.

La mobilité des atomes d'hydrogène situés sur des carbones voisins de groupes négatifs, et en particulier des groupes cétoniques, est connue depuis fort longtemps. Cette mobilité se retrouve également dans un certain nombre de composés hétérocycliques, tels que la pyrazolone (1), l'isoxazolone (2), l'acide rhodanique (3), la thiohydantoïne (4), etc...



En réalité, dans ces composés, la mobilité des hydrogènes méthyléniques ne peut être attribuée uniquement au voisinage d'une fonction cétonique, parce que le carbonyle voisin est celui d'une lactone ou d'une lactame et non pas un véritable groupe cétonique.

MM. Wahl et Bagard, on montré que la même mobilité

1. V. Rothenburg, *J. Prakt.*, 51, p. 43, 52, p. 23 ; Knorr, *Ann. Chem.* 238, p. 179 ; J. Tambor, *D. ch. G.*, 33, p. 864 ; Sachs et Barschal, *D. ch. G.*, 35 p. 1437.

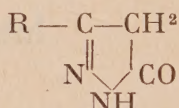
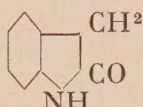
2. Claisen et Zedel, *D. ch. G.*, 24, p. 40 et 3912 ; Schiff et Viciani, *D. ch. G.*, 30, p. 1159, Schiff et Betti, *ibid.*, 30, p. 1337 ; Wahl et Meyer, *Bull. soc. chim.* (4) 3, p. 951 ; Wahl, *Ann. chim. et phys.*, (8), 17, p. 364.

3. Nencki et Sieber, *D. ch. G.*, 17, p. 2278 ; Zipser, *Mon. f. Ch.*, 23, p. 960 ; Andreasch et Zipser, *ibid.*, 24, p. 449, 25, p. 159, 26, p. 1191.

4. Andreasch, *Mon. f. Ch.*, 8, p. 421 ; Zipser, *ibid.*, 23, p. 960.

se retrouve dans des composés hétérocycliques plus simples, présentant avec les précédents une grande analogie de constitution.

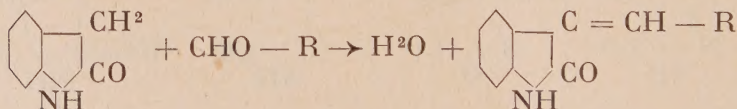
C'est ainsi qu'ils ont montré que l'oxindole, lactame de l'acide ortho-amino-phényl-acétique, possède des propriétés méthyléniques comme la pyrazolone elle-même.



Par l'intermédiaire de sa fonction méthylénique, l'oxindole se condense avec une grande facilité avec les aldéhydes aromatiques et donne des combinaisons colorées, qui lorsqu'elles contiennent des auxochromes sont de véritables colorants.

Ces composés, isomères des indogénides obtenues par Baeyer (1), ont reçu le nom d'isoindogénides.

On peut exprimer ces réactions d'une façon générale comme suit :



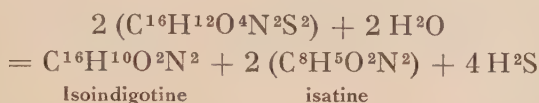
Dans la suite, la réactivité de ce groupement méthylénique des oxindoles a été généralisée en particulier aux méthyl 5 et méthyl 7 oxindoles (2), chloro 5 et chloro 7 oxindoles (3), et aux naphtoxindoles (4), par M. A. Wahl et ses collaborateurs.

De tous ces isoindogénides les plus intéressants sont, l'isoindigotine résultant de la condensation de l'oxindole avec l'isatine, et l'indirubine résultant de la condensation avec le chlorure d'isatine.

1. Baeyer, *D. ch. G.*, 16, p. 2196, *Bull. soc. chim.* (3) 27, p. 835.
2. Wahl et Faivret, *Ann. de chim.* (10) 5, p. 314 (1926).
3. Wahl et Fericean, *Ann. de chim.* (10), 9, p. 277 (1928).
4. Jean Lobeck, Thèse, Paris, 3 mai 1929.

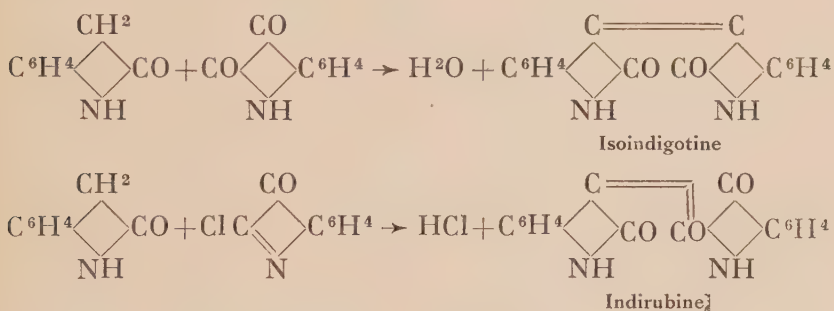
La constitution de ces produits fut mise en évidence par M. Wahl et ses collaborateurs.

Cette isoindigotine est identique au produit décrit par Laurent (1) sous le nom d'indine. Celle-ci était obtenue en traitant la disulfisatyde par les alcalis, suivant la réaction :



L'indirubine est identique à celle isolée de l'indigo naturel, où elle accompagne en petite quantité l'indigotine ; sa synthèse a été réalisée par Baeyer.

Ces constitutions découlent du mode même de leurs formations suivant les formules :



Jusqu'à une époque récente, la préparation de l'oxindole était pénible, coûteuse, et donnait de mauvais rendements. Il se préparait à partir de l'acide ortho-amino-phényl-acétique, ou par réduction de l'isatine. Celle-ci se fait en deux stades : on réduit d'abord l'isatine en dioxindole, au moyen de l'hydrosulfite de sodium et ce dioxindole, en oxindole, au moyen de l'amalgame de sodium (2).

On l'a obtenu également par dédoublement de la disul-

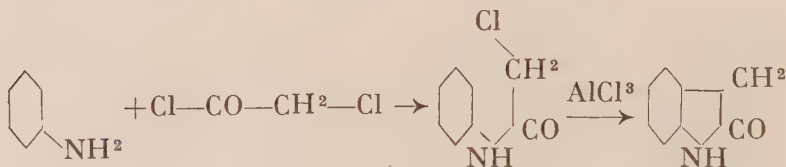
1. Laurent, *Ann. chim. et phys.* (3), 3, p. 47 (1840).

2. Baeyer et Knop, *Liebig's Annalen*, 140, p. 29 ; Marshalk, *D. ch. G.*, 45, p. 582 (1912).

fiatylde par la pyridine, comme l'a indiqué Faivret (1), mais encore avec un mauvais rendement.

Stollé (2) a indiqué un mode d'obtention commode des oxindoles.

Sa méthode consiste à traiter les amines aromatiques par le chlorure de chloracétyle et à condenser le dérivé chloracétyle obtenu, par le chlorure d'aluminium, suivant les réactions :



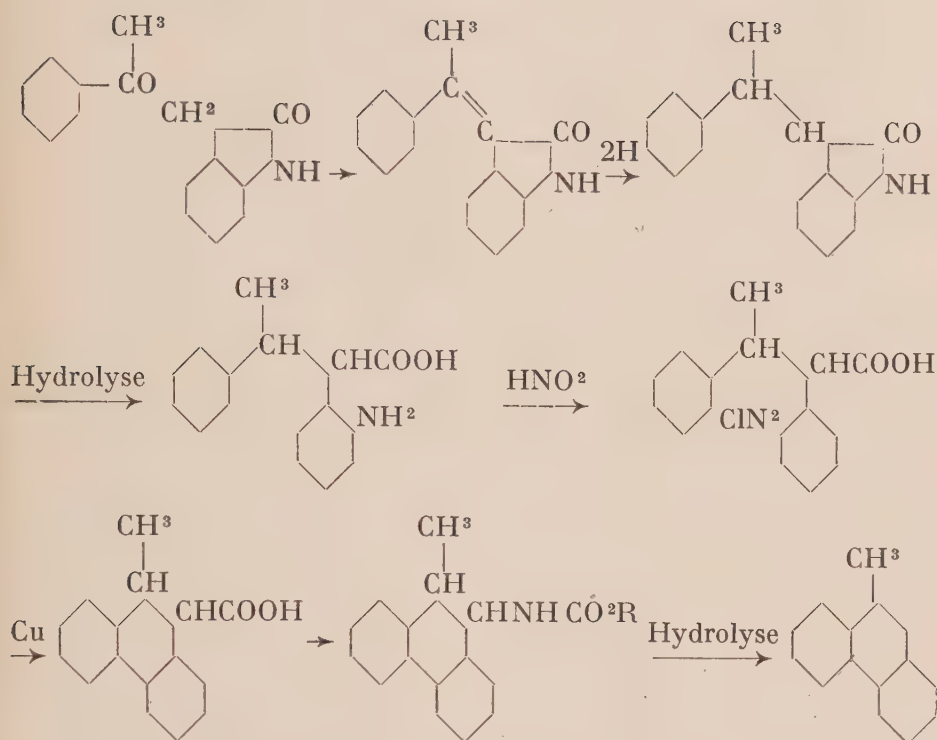
Cette élégante méthode permet de préparer toutes sortes d'oxindoles, jusqu'ici d'obtention difficile.

Il nous a paru intéressant d'étendre nos connaissances sur les réactions des oxindoles et de généraliser celles qui étaient connues avec les homologues supérieurs.

C'est ainsi d'ailleurs que la condensation des oxindoles avec certaines cétones a été réalisée avec succès, comme avec l'acétophénone, par exemple, par Windaus, Jensen et Schramm (3).

Il est intéressant de signaler à ce propos, qu'à l'aide de ce dérivé de condensation, ces auteurs ont réalisé la synthèse du méthyl phénanthrène qui présente un certain intérêt dans la chimie des composés naturels dérivés du phénanthrène. La suite des réactions est illustrée par les formules suivantes :

1. Wahl et Faivret, *Annales de chimie* (10), 5, p. 345.
2. Stollé, *D. ch. G.*, 1914, 47, p. 2120 ; *J. prakt. Ch.*, 1932, 105, p. 137 ; 128, p. 1135-1345.
3. Windaus, Jensen et Schramm, *D. ch. G.*, 1924, 57, p. 1875.



Il est à remarquer que l'hydrolyse de l'amido-dihydro-phénanthrène ne donne pas un dihydro-phénanthrène, mais directement le carbure.

En partant du dérivé benzyldénique simple et suivant les mêmes réactions, Windaus a obtenu le phénanthrène lui-même.

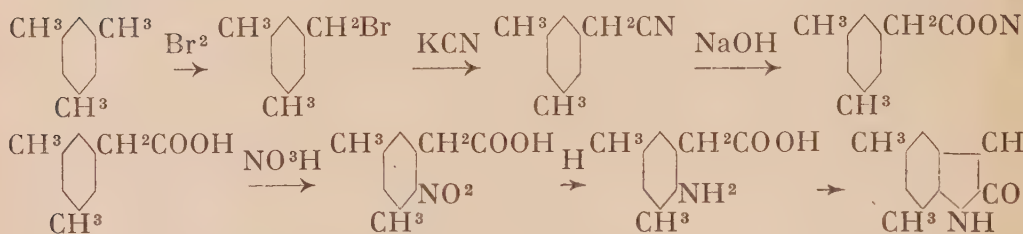
Pour notre part, nous avons effectué la condensation de l'oxindole ou de ces homologues mono ou diméthylés avec l'acétone elle-même et l'urée ; les composés obtenus n'étaient pas encore décrits.

Parmi les homologues des oxindoles, nous avons préparé tous les diméthyl oxindoles dérivés des diverses xylidines isomères.

Un seul de ces diméthyl oxindoles se trouve mentionné

dans la littérature, le diméthyl 5-7 oxindole, décrit par Wispek (1) sous le nom de *Carbomèsyl*.

Wispek a obtenu ce corps au départ du bromure de mésityle, par action du cyanure de potassium, pour préparer en premier lieu, le cyanure de mésityle. Celui-ci est hydrolysé et l'acide diméthyl 3-5 phényl-acétique obtenu est nitré, la réduction par l'étain et l'acide chlorhydrique fournit directement un composé de formule $C^{10}H^{11}ON$, F : 232° , que Wispek a appelé *Carbomèsyl*.



Or, ayant appliqué la méthode de Stollé, dont le principe a été décrit plus haut, à la paraxylidine puis à la métaxylidine 1.3.4, nous avons obtenu dans le premier cas un composé de formule $C^{10}H^{11}ON$, présentant tous les caractères d'un diméthyl 4-7 oxindole.

Dans le cas de la métaxylidine, le composé isomère obtenu, qui devrait être identique au carbomèsyl, s'en trouve totalement différent.

Comme Wispek avait décrit le carbomèsyl très sommairement et qu'il n'en avait pas fait l'étude, nous avons pensé qu'il avait pu se glisser une erreur dans son travail et ceci nous a amené à refaire l'étude complète de cette préparation.

Comme nous le verrons plus loin, nous n'avons pu que confirmer les résultats de Wispek.

Il résulte donc de ces recherches, que la constitution du

1. Wispek, *D. ch. G.*, 16, p. 1577 ; *id.*, 33, p. 339.

carbomésyl de Wispek est bien celle que lui attribuait cet auteur, c'est-à-dire qu'il constitue le diméthyl 5-7 oxindole. Cette constitution étant établie, on devrait pouvoir réaliser la synthèse du même dérivé en appliquant la méthode de Stollé à la métaxylidine.

Or, le produit ainsi préparé présente bien la composition du diméthyl oxindole ainsi que les réactions caractéristiques des oxindoles : il s'agit donc d'un diméthyl oxindole isomère du produit auquel on doit normalement s'attendre.

Ceci pourrait s'expliquer si la métaxylidine dont on est parti, avait été formée d'un mélange ; mais divers échantillons de métaxylidine pure qui ont été utilisés fournissaient un dérivé acétylé et un dérivé chloracétylé qui présentaient les points de fusion corrects.

Il faut alors envisager la possibilité d'une transposition moléculaire qui serait provoquée par la chlorure d'aluminium lors de la cyclisation de la chloracétyl-métaxylidine. Celle-ci se traduirait par la migration des groupes méthyle. Le temps déjà long que nous avons dû consacrer au présent travail ne nous a pas permis d'en prolonger la durée afin d'essayer d'élucider cette curieuse isomérisation, et nous avons dû nous borner à l'exposition des faits.

Celle-ci sera divisée en 4 chapitres. Le premier sera consacré à la préparation des divers oxindoles. Dans le second chapitre, on trouvera décrits, les dérivés de condensation des diméthyl oxindoles, avec les aldéhydes, l'isatine, le chlorure d'isatine, etc.

La condensation des oxindoles avec l'acétone et les composés d'addition avec l'urée, forment l'objet du troisième chapitre.

Enfin, le quatrième chapitre comprend l'étude du carbomésyl et l'exposé des essais que nous avons effectués pour expliquer la singulière isomérisation qui existe entre ce carbomésyl de Wispek et le diméthyl oxindole préparé

d'après la méthode de Stollé, à partir de la métaxylidine 1.3.4.

Ce travail se termine par les conclusions que comportent ces recherches.

Celles-ci ont été exécutées au Laboratoire de Chimie Tinctoriale du Conservatoire des Arts et Métiers, sous la haute direction de M. le Professeur André Wahl qui a bien voulu nous guider de ses conseils et de son expérience pendant toute la durée de ce travail. Nous sommes heureux de lui exprimer ici nos plus chaleureux remerciements et notre profonde gratitude.

Nous remercions également M. Henri Wahl chef de travaux, qui nous a suivi et encouragé dans nos recherches, et aussi M. Ringeissen préparateur aux Arts-et-Métiers.

CHAPITRE PREMIER

Préparation des oxindoles.

Nous avons préparé nos oxindoles d'après la méthode de Stollé et nous avons commencé par la préparation de l'oxindole lui-même, ainsi que des méthyl 5 et méthyl 7 oxindoles, déjà décrits dans la littérature.

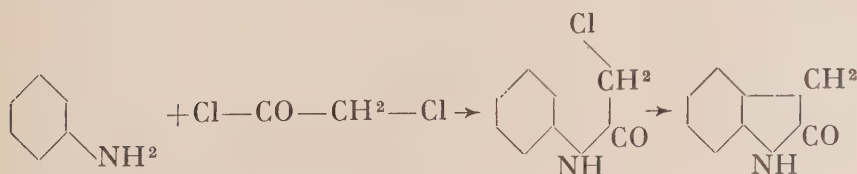
Nous avons préparé ensuite les diméthyl oxindoles à partir des diverses xylidines, 1.4.2-1.3.4-1.2.3 et 1.3.5 qui devaient nous conduire aux diméthyl 4-7 ; 5-7 ; 6-7 et 4-6 oxindoles et aussi un diméthyl oxindole dérivé de l'ortho-xylidine 1.2.4. qui pourrait être le diméthyl 4-5 ou le diméthyl 5-6 oxindole, car cette xylidine peut donner deux isomères.

Nous sommes partis d'amines pures, leur degré de pureté étant vérifié par le point de fusion des dérivés acétylés et chloracétylés.

La méthode de préparation est sensiblement la même dans chaque cas, seules, la durée du chauffage et la température varient légèrement.

Nous ne donnerons donc les détails que pour l'oxindole lui-même, détails dont l'essentiel a déjà été donné par Stollé.

Oxindole.



On prépare le dérivé chloracétylé, en faisant réagir le chlorure de chloracétyle avec l'aniline en solution benzénique, suivant les indications de Tommasi (1).

On condense ensuite ce produit sec exempt d'amine au moyen du chlorure d'aluminium anhydre. Stollé indique de prendre poids égaux de chloracétanilide et de chlorure d'aluminium, et de chauffer pendant une demi-heure vers 220-250°. Nous avons constaté qu'il y a avantage à augmenter la quantité de chlorure d'aluminium et à chauffer à une température plus basse.

On met dans un ballon un mélange intime de 50 gr. chloracétanilide sec et 75 gr. de chlorure d'aluminium anhydre et on couvre avec un verre de montre. On chauffe sur un bain d'huile progressivement pour arriver en une demi-heure vers 170°. On maintient à cette température pendant 3/4 d'heure environ, et vers la fin, lorsque le dégagement de ClH se ralentit, on chauffe pendant quelques minutes vers 220°-230°.

En opérant de cette façon on obtient un produit propre et presque pas de résines.

On laisse refroidir et on ajoute avec précaution de l'eau glacée. La réaction violente qui se produit permet de détacher le produit du ballon.

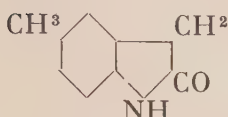
Il se sépare une huile brunâtre qui cristallise bientôt. On extrait l'oxindole peu coloré au moyen de l'eau bouillante et on le purifie par distillation dans le vide ou par recristallisation dans un dissolvant organique : benzène, alcool, acide acétique, etc...

Nous avons obtenu finalement 34,5 gr. d'oxindole fondant à 127°.

Rendement 88 % de la théorie.

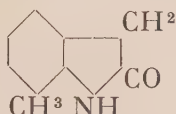
1. Tommasi, *Bull.* (3), 19, 400.

Méthyl 5 oxindole.



Se prépare comme l'oxindole, à partir de la para toluidine. On obtient un produit cristallisé (benzène), qui fond à 168°, point indiqué dans la littérature, par Stollé (1) et Faivret (2).

Méthyl 7 oxindole.



Nous l'avons préparé comme les précédents, à partir de l'ortho toluidine. Après plusieurs recristallisations dans l'eau et le benzène, nous avons obtenu un produit cristallisé, incolore fondant à 164°.

Stollé a décrit ce corps comme fondant à 200° et Faivret qui l'a préparé par dédoublement de la diméthyl 7-7' disulfatyde par la pyridine, le décrit également fondant vers 202°-203°.

Malgré plusieurs essais et recristallisations, le point de fusion de notre méthyl 7 oxindole n'a pas changé.

Toutefois les dérivés benzyliéniques du produit préparé par Faivret dont nous avons un échantillon, et celui préparé par nous, d'après la méthode de Stollé, sont identiques. Ils ont le même point de fusion et le mélange fond sans dépression.

Nous n'avons pu expliquer cette anomalie.

1. Stollé, *loc. cit.*

2. Faivret, *Annales de chimie* (10), 5, p. 349 (1926).

Préparation des diméthyl oxindoles.

Si la réaction de cyclisation des dérivés chloracétylés des xylidines était normale, les diméthyl oxindoles que nous avons préparés au départ de :

la paraxylidine ($\text{CH}^3, \text{CH}^3, \text{NH}^2$) : 1.4.2.

la métaxylidine ($\text{CH}^3, \text{CH}^3, \text{NH}^2$) : 1.3.4.

la métaxylidine ($\text{CH}^3, \text{CH}^3, \text{NH}^2$) : 1.3.5.

l'orthoxylidine ($\text{CH}^3, \text{CH}^3, \text{NH}^2$) : 1.2.3.

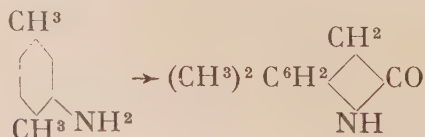
devraient avoir les constitutions correspondantes, c'est-à-dire celles des diméthyl 4-7, diméthyl 5-7, diméthyl 4-6 et diméthyl 6-7 oxindoles.

Mais comme on le verra plus loin, la constitution du diméthyl oxindole que l'on obtient au départ de la métaxylidine 1-3-4, n'est pas celle à laquelle on devrait s'attendre. Ceci a créé un doute dans le mécanisme de la cyclisation, laquelle paraît s'accompagner d'une isomérisation par déplacement des groupes CH^3 .

Dans ces conditions, nous ne pouvons figurer les constitutions des produits que nous avons préparés qu'avec d'expresses réserves quant à la véritable position des groupes méthyle.

Pour cette raison, au cours de cet exposé, nous désignons pour plus de simplicité par la lettre P, le diméthyl oxindole dérivé de la paraxylidine et par la lettre M, le diméthyl oxindole dérivé de la métaxylidine 1.3.4.

Diméthyl P oxindole, dérivé de la paraxylidine (1).



C'est le premier de la série des diméthyl oxindoles que nous avons préparé et dont aucun n'avait encore été décrit jusqu'ici.

Sa préparation ne comporte pas de détails spéciaux.

Nous avons toutefois remarqué, que les dérivés chloracétylés des xylidines en général se cyclisent plus facilement que les homologues inférieurs.

Il suffit pour cela de chauffer pendant une heure à une heure et demie vers 140°-150°, et pendant 10 minutes environ vers 200°.

On obtient de cette façon des produits très propres.

Nous sommes partis de la paraxylidine pure dont le degré de pureté a été préalablement vérifié par le point de fusion du dérivé acétylé (F : 139), et celui du dérivé chloracétylé (F : 151°).

30 gr. de chloracétyl paraxylidine bien desséchée, chauffés avec 45 gr. de chlorure d'aluminium anhydre et broyé, nous ont fourni une masse brunâtre, d'où, après lavage à l'eau chlorhydrique et à l'eau, nous avons pu extraire au moyen de l'eau bouillante, 22,5 gr. de diméthyl oxindole. Rendement 92 %.

Après plusieurs recristallisations dans le benzène nous avons obtenu un produit cristallin, sous forme de petits bâtonnets blancs, très légèrement jaunâtre, fondant à 159°.

ANALYSES. : 1° 0,0670 gr. substance ont donné 0,1833 gr. CO² et 0,0417 gr. H²O ;

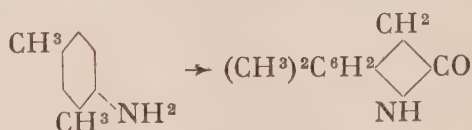
2° 0,1070 gr. substance ont dégagé 8,25 cmc. azote à 20° et 770 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,60, H : 6,97, N : 8,78.

Calculé pour C¹⁰H¹¹ON : C : 74,53, H : 6,83, N : 8,70.

Le diméthyl oxindole est presque insoluble dans l'eau froide et l'éther, et peu soluble à chaud. Il est soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, le benzène. Il distille sous vide de 15 mm. vers 205-210°.

Diméthyl M oxindole (1), dérivé de la métaxylylidine 1.3.4.



Se prépare comme son isomère précédent, à partir de la métaxylylidine pure. Nous verrons à propos du carbomèsyl, l'attention toute particulière que nous avons été amenés à donner à la pureté de cette xylidine.

Un mélange intime de 35 gr. de chloracétyl métaxylylidine bien desséchée et de 50 gr. de chlorure d'aluminium anhydre, a été chauffé progressivement jusqu'à 220°, de façon qu'on atteigne cette température au bout de trois heures.

Après refroidissement et lavage à l'eau chlorhydrique et à l'eau, nous avons obtenu 27,5 gr. de diméthyl M oxindole brut.

Rendement 96 %. Nous l'avons purifié par extraction à l'éther dans un appareil Soxhlet et recristallisation dans l'eau et le benzène.

Dans une autre préparation nous l'avons extrait directement à l'eau bouillante. Le produit recristallisé fond à 153° et se présente au microscope sous forme de petites lamelles.

Les autres propriétés physiques sont semblables à celles de son isomère, le diméthyl P oxindole.

ANALYSES : 1° 0,0839 gr. substance ont donné 0,2287 gr. CO² et 0,0518 gr. H²O ;

2° 0,1190 gr. substance ont dégagé 9,3 cmc. azote à 22° et 754 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,34, H : 6,86, N : 8,74.

Calculé pour C¹⁰H¹¹ON : C : 74,53, H : 6,83, N : 8,74.

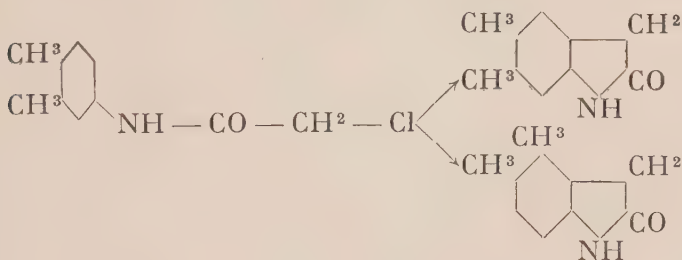
*
* *
*

Ainsi que nous l'avons exposé dans l'introduction, la constitution des diméthyl oxindoles précédents, telle qu'elle résulterait d'une cyclisation normale, n'est pas démontrée. Au contraire, le fait que le diméthyl M oxindole est différent du carbomésyl de Wispek, alors qu'il devrait lui être identique, laisse planer un doute sur le vrai mécanisme de la réaction de Stollé.

Afin d'essayer d'apporter quelques éclaircissements à cette question d'isomérisie, nous avons préparé les oxindoles au départ des autres xylidines, ce qui doit conduire normalement aux diméthyl oxindoles 5-6 ou 4-5 et 6-7 et 4-6.

*Préparation d'un diméthyl oxindole
à partir de l'ortho xylidine 1.2.4.*

On voit aisément que cette xylidine peut donner deux diméthyl oxindoles isomères, suivant le sens de la cyclisation, le diméthyl 5-6 ou le diméthyl 4-5 oxindole.



Nous avons effectué cette préparation dans l'espoir d'obtenir directement un des isomères seul, ou un mélange assez facile à séparer. Nous avons vérifié la pureté de cette xylidine comme celles des précédentes, par le point de fusion du dérivé acétylé (F : 99°) et celui du dérivé chloracétylé (F : 109°).

8 gr. de chloracétyl orthoxylylidine 1.2.4 et 12 gr. de chlorure d'aluminium ont été chauffés pendant une heure à

150° et 15 minutes à 220°. Nous avons obtenu finalement, par extraction à l'eau bouillante, 5 gr. d'un produit unique qui recristallisé fond à 163°. Rendement 84,5 %.

Nous n'avons pas déterminé la constitution de l'isomère qui est ainsi formé :

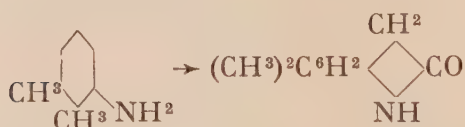
ANALYSE : 1° 0,0850 gr. substance ont fourni 0,2322 gr. CO² et 0,0518 gr. H²O ;

2° 0,0866 gr. substance ont dégagé 6,65 cmc. azote à 21° et 756 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,50, H : 6,77, N : 8,65.

Calculé pour C¹⁰H¹¹ON : C : 74,53, H : 6,83, N : 8,74.

Diméthyl 6-7 (?) oxindole.



Nous l'avons préparé comme les précédents, à partir de l'orthoxylidine 1.2.3 pure. 10 gr. de dérivé chloracétylé ont donné 6 gr. de diméthyl oxindole qui après recristallisation dans le benzène fond à 175°.

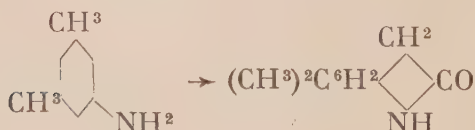
ANALYSES : 1° 0,0878 gr. substance ont fourni 0,2400 gr. CO² et 0,0540 gr. H²O ;

2° 0,0836 gr. substance ont dégagé 6,5 cmc. azote à 23° et 758 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,55, H : 6,83, N : 8,70.

Calculé pour C¹⁰H¹¹ON : C : 74,53, H : 6,83, N : 8,74.

Diméthyl 4-6 (?) oxindole.



Se prépare à partir de la métaxylidine 1.3.5. 10 gr. de dérivé chloracétylé ont donné 6 gr. de diméthyl oxindole, F : 164°–165° (benzène).

ANALYSES : 1° 0,0872 gr. substance ont fourni 0,2382 gr. CO² et 0,0535 gr. HO ;

2° 0,0878 gr. substance ont dégagé 6,85 cmc. azote à 23° et 758 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,50, H : 6,82, N : 8,72.

Calculé pour C¹⁰H¹¹ON : C : 74,53, H : 6,83, N : 8,74.

A cause du même phénomène de transposition possible, nous avons été obligés d'accompagner la position des groupes CH³ dans les formules des derniers diméthyl oxindoles par le signe : ?

Remarque.

L'isatane, produit secondaire de la préparation de l'oxindole.

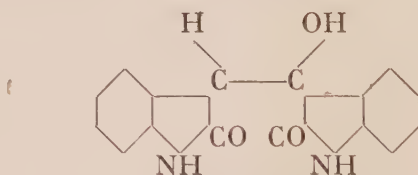
Lors d'une de nos préparations de l'oxindole, où nous avons opéré sur quelques centaines de grammes de chloracétanilide, nous nous sommes trouvé à la fin de l'opération dans la nécessité d'employer un gros volume d'eau, pour recristalliser l'oxindole obtenu. Après avoir séparé le produit recristallisé (250 gr.), nous avons abandonné les eaux mères (6 litres) en vase ouvert à la température ordinaire. Au bout de 3 mois, le liquide s'étant concentré jusqu'à 600 cmc., nous avons trouvé au fond du récipient, un dépôt abondant et un peu coloré.

Ayant pensé que ce produit n'était autre chose que l'oxindole qui restait dans les eaux mères, nous avons voulu le purifier par recristallisation dans l'eau. Or, seulement une petite partie de ce produit est passée en solution, la plus

grande partie restant insoluble sous forme de petits granules, légèrement grisâtres. Obtenu : 32 gr.

Ce produit est également insoluble dans la plupart des solvants usuels de l'oxindole, c'est-à-dire, éther, benzène, xylène, acétone, alcool méthylique, chloroforme, tétrachlorure de carbone. Par recristallisation dans l'acide acétique ou l'alcool éthylique où il est peu soluble, nous avons obtenu un produit blanc, sous forme de petite tablettes microscopiques fondant à 262°.

L'analyse nous montre qu'il a la formule brute $C^{16}H^{12}O^3N^2$, isomère de l'isatane, dont la description sera donnée dans le chapitre suivant.



ANALYSES : 1° 0,0900 gr. substance ont fourni 0,2239 gr. CO^2 et 0,0345 gr. H^2O ;

2° 0,0738 gr. substance ont fourni 0,1862 gr. CO^2 et 0,0290 gr. H^2O ;

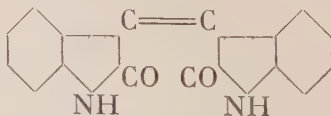
3° 0,0926 gr. substance ont dégagé 8,03 cmc. azote à 23° et 752 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 67,85 ; 68,81 H : 4,26 ; 4,37 N : 9,62.

Calculé pour $C^{16}H^{12}O^3N^2$: C : 68,57 H : 4,28. N : 10.

En effet, ce composé présente tous les caractères d'un isatane, et sous l'influence de la chaleur ou des déshydratants, il se transforme en isoindigotine.

Une solution de ce produit dans l'aniline, chauffée à l'ébullition, devient rouge foncé, et laisse cristalliser par refroidissement, l'isoindigotine en petits feuillets rouges.



ANALYSES : 1° 0,0867 gr. substance ont donné 0,2336 gr. CO^2 et 0,0302 gr. H^2O ;

2° 0,1006 gr. substance ont dégagé 9,5 cmc. azote à 20° et 756 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 73,48, H : 3,87, N : 10,70.

Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{10}\text{O}^2\text{N}^2$: C : 73,30, H : 3,82, N : 10,70.

CHAPITRE II

Produits de condensation des oxindoles.

Le groupement méthylénique des oxindoles réagit avec la plus grande facilité avec les aldéhydes aromatiques, les sels de diazonium, les dérivés nitrosés des bases tertiaires, l'isatine, le chlorure d'isatine, etc...

Ces composés, par analogie avec les indogénides obtenus par Baeyer, portent le nom d'isoindogénides.

Dans le but de généraliser ces réactions, afin de mettre en évidence la mobilité des hydrogènes du groupe méthylénique, nous avons soumis les diméthyles oxindoles décrits dans le chapitre précédent, à un certain nombre de réactions.

Nous allons indiquer les isoindogénides et les dérivés qui ont été obtenus successivement avec les divers diméthyl oxindoles.

Isoindogénides du diméthyl P oxindole, dérivé de la paraxylidine.

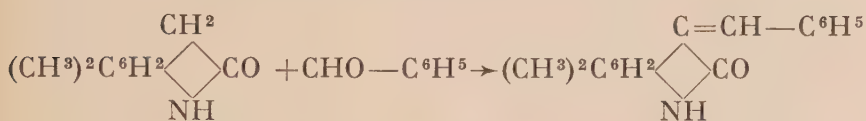
Les isoindogénides des aldéhydes aromatiques se préparent d'une façon générale en faisant bouillir une solution alcoolique d'aldéhyde et d'oxindole en proportions moléculaires, en présence d'une trace de pipéridine. Dans quelques cas particuliers on opère en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Au bout d'un cer-

tain temps et par refroidissement, le produit de la condensation se dépose sous forme cristallisée et avec un rendement de 60 à 80 % de la théorie.

Très souvent, au cours des réactions, nous avons remarqué qu'à côté du dérivé benzylidénique simple, il se forme des composés qui résultent de la condensation de deux molécules d'oxindole avec une seule molécule de benzaldéhyde et surtout lorsqu'on se trouve en présence d'un excès d'oxindole.

D'ailleurs, Stollé (1) a décrit un certain nombre de composés de ce genre.

Benzylidène 3 diméthyl P oxindole.



L'isoindogénide de la benzaldéhyde se prépare de la manière suivante : on dissout 1,61 gr. de diméthyl oxindole (M/100) et 1,06 gr. de benzaldéhyde dans 20 cmc. alcool éthylique et à cette solution on ajoute 11 gouttes de pipéridine. On chauffe à l'ébullition sur un bain-marie ; le liquide devient jaune et au bout de quelques heures, par refroidissement il cristallise un produit jaune orangé qui recristallisé dans le benzène fond à 188°.

ANALYSES : 1° 0,0715 gr. substance ont donné 0,2152 gr. CO² et 0,0400 gr. H²O ;

2° 0,0810 gr. substance ont dégagé 4 cmc. azote à 23° et 756 mm. ;

3° 0,0760 gr. substance ont dégagé 3,8 cmc. azote à 20° et 750 mm.

1. Stollé, *J. f. prakt. Chem.*, 1933, 135, p. 345

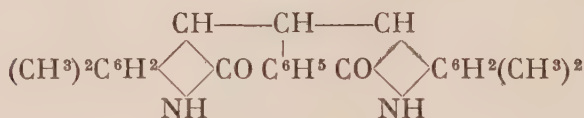
D'où, trouvé pour cent : C : 82,02, H : 6,21, N : 5,51 et 5,61.

Calculé pour $C^{17}H^{15}ON$: C : 81,93, H : 6,02, N : 5,62.

Remarque. — Au cours de cette réaction nous avons isolé un produit accessoire, jaune d'or, qui recristallisé dans le benzène ou l'éther de pétrole lourd fond à 172°. Il se présente au microscope sous forme de petits parallélépipèdes. On l'obtient surtout, lorsqu'on se trouve en présence d'un excès d'oxindole. Pour obtenir le benzylidène simple, il est donc préférable d'opérer avec un excès d'aldéhyde.

Les analyses de ce produit jaune d'or nous ont montré qu'il est formé par la condensation de deux molécules de diméthyl oxindole avec une seule molécule de benzaldéhyde.

La constitution peut être représentée par la formule suivante :



ANALYSES : 1° 0,0692 gr. substance ont fourni 0,2022 gr. CO^2 et 0,0402 H^2O ;

2° 0,0636 gr. substance ont dégagé 3,9 cmc. azote à 20° et 762 mm. ;

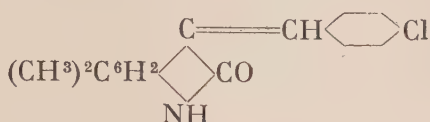
3° 0,0674 gr. substance ont dégagé 4 cmc. azote à 20° et 764 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 79,38, H : 6,45, N : 7 et 6,8.

Calculé pour $C^{27}H^{26}O^2N^2$: C : 79,02, H : 6,34, N : 6,82.

Nous avons répété cette condensation en prenant comme dissolvant l'alcool méthylique et en opérant en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Nous avons obtenu de cette façon, presque uniquement le dérivé benzylidénique simple.

Para-chloro-benzylidène 3 diméthyl P oxindole.



Se prépare comme le benzylidène précédent en solution alcoolique en présence de pipéridine. On obtient un produit orangé, cristallisé (benzène) sous forme de petits bâtonnets. F : 212°-215° (Dec).

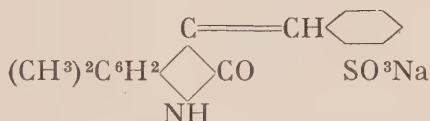
ANALYSES : 1° 0,0680 gr. substance ont fourni 0,1800 CO² et 0,0310 gr. H²O ;

2° 0,0608 gr. substance ont fourni 2,55 cmc. azote à 20° et 772 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 72,19, H : 5,06, N : 4,91.

Calculé pour C¹⁷H¹⁴ONCl : C : 71,96, H : 4,94, N : 4,94.

Benzylidène 3 diméthyl P oxindole 2' sulfonate de sodium.



Se prépare comme les précédents, à partir de la benzaldéhyde orthosulfonate de sodium, mais avec un chauffage plus prolongé.

On obtient un produit jaune pulvérulent que l'on peut faire cristalliser dans l'alcool. Il fond vers 300° en se décomposant.

ANALYSE : 0,0630 gr. substance ont dégagé 2,15 cmc. azote à 21° et 770 mm.

D'où, trouvé pour cent : N : 3,92.

Calculé pour C¹⁷H¹⁴O⁴NSNa : N : 3,98.

Condensation avec la métaoxybenzaldehyde.

Nous avons essayé d'effectuer cette condensation dans les deux milieux cités plus haut, c'est-à-dire en présence de pipéridine ou d'acide chlorhydrique. Dans les deux cas nous avons obtenu un produit orangé qui, à l'analyse s'est montré comme étant le composé double de la condensation, c'est-à-dire d'une molécule d'aldéhyde avec 2 molécules d'oxindole.

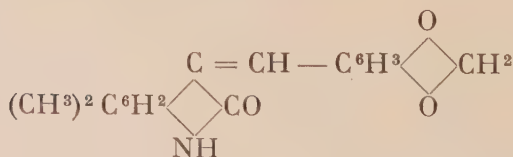
Malgré un chauffage très prolongé (20 heures) le produit ne cristallise pas par refroidissement dans la solution alcoolique elle-même. On obtient une masse huileuse brune que l'on dissout dans la soude diluée à chaud. En acidifiant par l'acide chlorhydrique, il précipite un produit orangé qui peut être recristallisé dans le benzène ; il fond à 164°.

ANALYSE : 0,0510 gr. substance ont fourni 0,1424 gr. CO² et 0,0280 gr. H²O.

D'où, trouvé pour cent : C : 76,15, H : 6,11.

Calculé pour C²⁷H²⁶O³N² : C : 76,06, H : 6,13.

Pipéronylidène 3 diméthyl P oxindole.



Se prépare de la même façon que les précédents, à partir du pipéronal.

On obtient un produit orangé brunâtre qui recristallisé dans l'alcool fond à 226°.

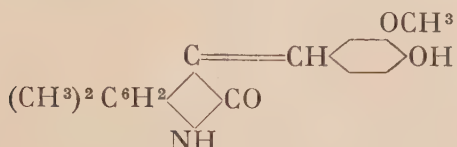
ANALYSES : 1° 0,0661 gr. substance ont fourni 0,1748 gr. CO² et 0,0311 gr. H²O. ;

2° 0,0607 gr. substance ont dégagé 2,55 cmc. azote à 21° et 760 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 73,36, H : 5,22, N : 4,76.

Calculé pour $C^{18}H^{15}O^3N$: C : 73,72, H : 5,12, N : 4,78.

Vanillydène 3 diméthyl P oxindole.



C'est un produit jaune qui recristallisé dans l'alcool fond au-dessus de 350° en se décomposant.

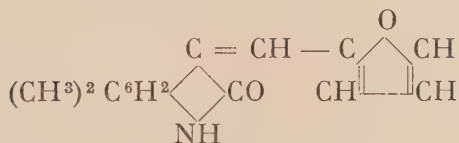
ANALYSES : 1° 0,0526 gr. substance ont fourni 0,1414 gr. CO^2 et 0,0280 gr. H^2O . ;

2° 0,0440 gr. substance ont dégagé 1,9 cmc. azote à 22° et 766 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 73,31, H : 5,91, N : 4,91.

Calculé pour $C^{18}H^{17}O^3N$: C : 73,22, H : 5,76, N : 4,75.

Furfurylidène 3 diméthyl P oxindole.



Se prépare en condensant le diméthyl P oxindole avec le furfural en solution alcoolique et en présence de pipéridine. C'est un produit orangé brunâtre qui recristallisé dans le benzène ou l'alcool fond à 236°.

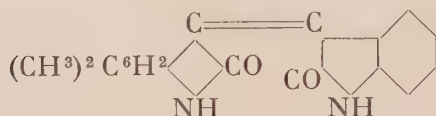
ANALYSES : 1° 0,0815 gr. substance ont fourni 0,2255 gr. CO^2 et 0,0410 gr. H^2O ;

2° 0,0894 gr. substance ont dégagé 4,65 cmc. azote à 21° et 754 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 75,46, H : 5,58, N : 5,84.

Calculé pour $C^{15}H^{13}O^2N$: C : 75,31, H : 5,44, N : 5,86.

Diméthyl P isoindigotine.



Ce composé résulte de la condensation du diméthyl oxindole avec l'isatine et sa parenté avec les indigoïdes le rend particulièrement intéressant.

Nous l'avons obtenu suivant le mode opératoire décrit pour l'isoindigotine, par MM. Wahl et Bagard (1). On dissout 1,61 gr. diméthyl oxindole et 1,47 gr. isatine dans 20 cmc. acide acétique glacial. On ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe à l'ébullition au reflux. La couleur jaune de la solution, fonce de plus en plus et devient rouge foncé. Au bout de quelque temps des cristaux rouge brun commencent à se former. Lorsque le dépôt n'augmente plus, on laisse refroidir, on essore et fait recristalliser dans l'acide acétique bouillant. On peut le faire cristalliser également dans le nitrobenzène ou l'alcool benzylique ; les cristaux sont lavés plusieurs fois à l'éther.

On obtient des microcristaux rouge brun solubles dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration rouge foncé. Peu soluble dans l'alcool, insoluble dans le benzène et l'éther ; il se décompose au-dessus de 300° sans fondre.

ANALYSES : 1° 0,0636 gr. substance ont donné 0,1742 gr. CO^2 et 0,0284 H^2O ;

2° 0,0771 gr. substance ont dégagé 6,45 cmc. azote à 21° et 768 mm.

1. Wahl et Bagard, C. R., 148, p. 719.

D'où trouvé pour cent : C : 74,70, H : 4,96, N : 9,58.

Calculé pour $C^{18}H^{14}O^2N^2$: C : 74,48, H : 4,83, N : 9,66.

Sulfonation de la diméthyl P isoindigotine.

On sait que lorsqu'on fait réagir un grand excès d'acide sulfurique sur l'isoindigotine, on obtient un acide disulfonique, qui constitue le carmin d'isoindigo, correspondant au carmin d'indigo.

Faivret (1), a obtenu un acide monosulfonique avec la méthyl 5 isoindigotine, en la laissant en contact avec de l'acide sulfurique concentré, pendant deux jours à la température ordinaire.

Pour sulfoner la diméthyl P isoindigotine, nous avons été obligés d'employer l'acide sulfurique à 100 % et même de chauffer légèrement au bain-marie. 2 gr. de diméthyl isoindigotine ont été ainsi traités par 20 cmc. d'acide sulfurique monohydraté. En versant dans l'eau froide on obtient une solution limpide, rouge foncé. Nous n'avons pas réussi à extraire un produit cristallisé par les moyens ordinaires, par addition de chlorure de sodium ou par le chaulage parce que le sel de sodium est très soluble et le sel de calcium précipite en même temps que le sulfate. Cependant en neutralisant la solution sulfurique par le carbonate de sodium, nous avons pu extraire, après évaporation complète, au moyen de l'alcool méthylique dans un appareil Soxhlet, un produit brun que nous avons recristallisé dans un mélange de 5 parties d'alcool méthylique et 1 partie d'eau. Ce sel forme des cristaux microscopiques, petites tablettes brunes dont la composition correspond à un *diméthyl isoindigotine disulfonate de sodium*.

ANALYSE : 0,2150 gr. substance ont donné 0,0630 gr. SO^4Na^2 .

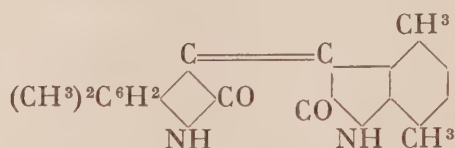
D'où trouvé pour cent : Na : 9,50

1. Faivret, Thèse Paris, 1926.

Calculé pour $C^{18}H^{12}O^8N^2S^2Na^2$: Na : 9,35.

Cet acide disulfonique teint la laine, en bain acide, en rouge brun.

Tétraméthyl P 4'-7' isoindigotine.



Nous l'avons préparée à partir du diméthyl P oxindole et de la diméthyl 4-7 isatine en suivant le même mode opératoire que pour les isoindigotines précédentes. La préparation de la diméthyl 4-7 isatine qui nous a servi de matière première sera décrite au chapitre du carbomésyl.

Cette tétraméthyl P-4'-7' isoindigotine ou P-4'-7' tétraméthyl indolyl 3-3' indigo. se présente sous l'aspect d'une poudre brune, qui recristallisée dans l'acide acétique forme des micro-cristaux bruns. Par chauffage au-dessus de 360° elle se décompose sans fondre. Se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration rouge brun foncé.

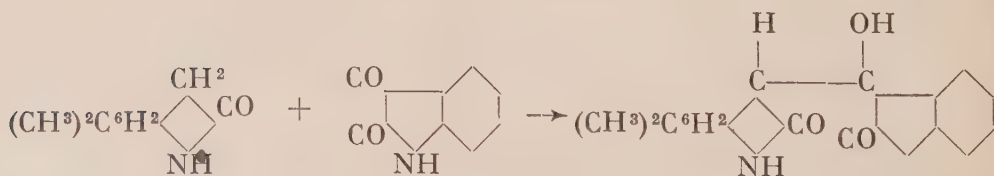
ANALYSE : 0,0834 gr. substance ont dégagé 6,3 cmc. azote à 20° et 764 mm.

D'où, trouvé pour cent : N : 8,64.

Calculé pour $C^{20}H^{18}O^2N^2$: N : 8,80.

Cette tétraméthyl isoindigotine se sulfone un peu plus difficilement que les isoindigotines mono ou diméthylées. Nous n'avons pas réussi à isoler le produit cristallisé, mais le produit amorphe isolé teint la laine en bain acide, en brun orangé.

Diméthyl P isatane.



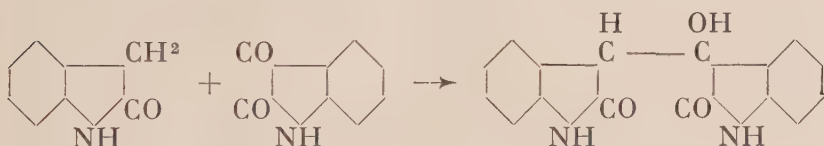
On sait que lorsqu'on effectue la condensation de l'oxindole avec l'isatine en milieu alcalin, on obtient un produit blanc jaunâtre, dont l'analyse conduit à la formule $C^{16}H^{12}O^3N^2$, d'un produit d'addition des deux molécules réagissantes (1).



Or, Laurent a déjà décrit un corps de cette formule désigné sous le nom d'isatane (2). Il le préparait en faisant bouillir la disulfisatyde avec du sulfite d'ammoniaque. Les deux produits sont identiques, ayant le même point de fusion 260° , et se transformant en isoindigotine, comme l'avait observé Laurent. Cette transformation consiste en une simple déshydratation.



La constitution de cet isatane n'est pas douteuse, elle résulte de sa synthèse au départ de l'oxindole et de l'isatine.



M. Wahl, avec divers collaborateurs ont généralisé cette réaction en condensant l'oxindole avec diverses isatines substituées et avec les α et β naphthisatines, et préparé ainsi une série d'isatanes dissymétriques dont aucun n'était connu. Stollé a décrit une série d'isatanes substitués à l'azote.

M. Wahl a constaté également la formation de l'isatane, en traitant l'isatine par H^2S en milieu pyridique.

1. Wahl et Hansen, C. R., 1924, p. 178 et 214 et A. Hansen, Thèse 1924, Paris, *Ann. chim. phys.* (10), 1, p. 117.

2. Laurent, 1842, *Revue scientifique et industrielle*.

D'autre part, nous avons déjà signalé à propos de la préparation des oxindoles par la méthode de Stollé, la formation de l'isatane comme produit accessoire.

Pour préparer le diméthyl P isatane, on met en suspension dans 30 cmc. d'éther, 1,61 gr. diméthyl oxindole et 1,47 isatine. On ajoute quelques gouttes de pipéridine et on agite mécaniquement, pendant 3 à 4 heures. Au bout d'un certain temps, la couleur rouge due à l'isatine disparaît et il se fait un précipité floconneux blanc. Par recristallisation dans l'alcool dilué on obtient des prismes incolores, microscopiques fondant vers 215°.

ANALYSES : 1° 0,0840 gr. substance ont fourni 0,2158 gr. CO² et 0,0390 gr. H²O ;

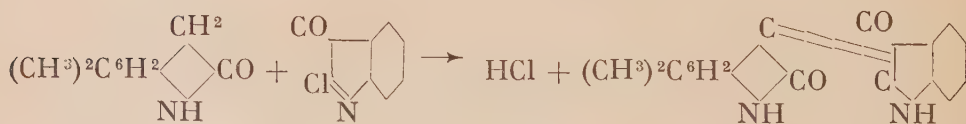
2° 0,0770 gr. substance ont dégagé 6,10 cmc. azote à 20° et 768 mm.

D'où trouvé pour cent : C : 70,07, H : 5,20, N : 9,11.

Calculé pour C¹⁸H¹⁶O³N² : C : 70,13, H : 5,19, N : 9,09.

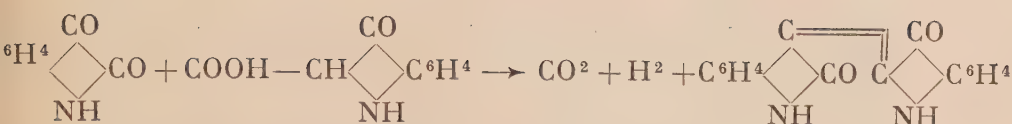
La chaleur, l'acide sulfurique concentré ou la naphthaline bouillante le transforment en diméthyl isoindigotine précédente.

Diméthyl P indirubine.

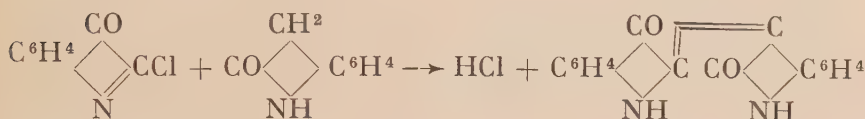


La constitution de l'indirubine qui accompagne toujours l'indigotine naturelle, avec laquelle elle est isomère, a été établie par Baeyer (1). Ce savant a reproduit l'indirubine par voie synthétique, en condensant l'isatine avec l'acide indoxylque suivant la formule :

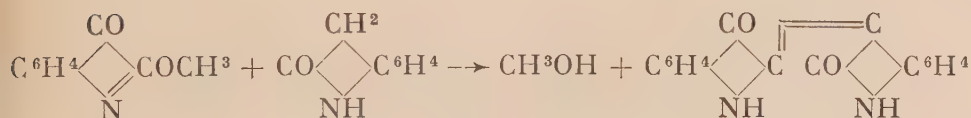
1. Baeyer, *B. dtsh. ch. G.*, 14, p. 1741.



En 1909, MM. Wahl et Bagard (1) ont réalisé une nouvelle synthèse de l'indirubine, en faisant réagir le chlorure d'isatine sur l'oxindole.



Enfin, en 1914, les mêmes auteurs ont montré que l'O-méthylisatine, réagit avec l'oxindole au sein d'anhydride acétique et en présence d'une trace d'acide sulfurique pour donner l'indirubine avec un rendement quantitatif suivant la réaction :



Nous avons employé la deuxième méthode pour préparer la diméthyl P indirubine, méthode utilisée par MM. Wahl et Faivret (2) dans le cas de la méthyl 7 indirubine. Cette méthode consiste à faire réagir l'oxindole sur le chlorure d'isatine, dans la même solution benzénique où celui-ci a été préparé. Nous avons constaté qu'il y a avantage à isoler préalablement le chlorure d'isatine pour éviter la formation de résines. Nous avons opéré de la façon suivante : 5 gr. d'isatine ont été traités par 8 gr. PCl^5 à l'ébullition dans le toluène anhydre. Après cessation de dégagement de HCl on laisse refroidir. Il cristallise de fines aiguilles rouge-brun de

1. Wahl et Bagard, *Bull. Soc. chim.* (4), 5, p. 1039.

2. Wahl et Faivret, *Annales de chimie* (10), 5, p. 354, 1926.

chlorure d'isatine, que l'on essore et lave avec du benzène.

Ce composé étant peu stable, on opère la condensation avec le diméthyl P oxindole immédiatement. 1,66 gr. de chlorure d'isatine, sont chauffés à l'ébullition dans le benzène, avec 1,61 gr. diméthyl oxindole. La solution devient rouge violet foncé et des cristaux se déposent sur les parois. En opérant de cette façon, on obtient un produit presque pur, en micro cristaux violacés. On le fait cristalliser dans le benzène, l'acide acétique, l'alcool ou la pyridine.

Cette diméthyl P indirubine se dissout dans l'acide sulfurique concentré en donnant une coloration violacée.

Par chauffage au-dessus de 300° elle se sublime en dégageant des vapeurs violettes et en laissant déposer le produit pur cristallisé.

ANALYSES : 1° 0,0800 gr. substance ont donné 0,2183 gr. CO² et 0,0364 gr. H²O ;

2° 0,0834 gr. substance ont dégagé 7,15 cmc. azote à 20° et 760 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,42, H : 5,07, N : 9,76.

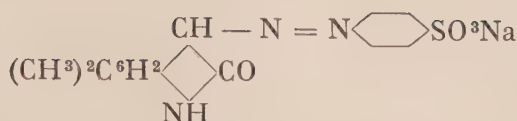
Calculé pour C¹⁸H¹⁴O²N² : C : 74,48, H : 4,83, N : 9,66.

Cette indirubine donne une cuve jaune avec l'hydrosulfite de sodium, n'ayant que très peu d'affinité pour le coton, mais teignant la laine en violet.

Condensation du diméthyl P oxindole avec les sels de diazonium.

La fonction méthylénique des oxindoles réagit avec une grande facilité avec les sels de diazonium en donnant des matières colorantes azoïques.

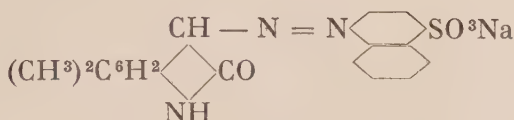
Avec le sel de diazonium de l'acide sulfanilique on obtient un colorant jaune dont le sel de sodium se dissout dans l'eau avec une coloration rouge sang foncé.



On prépare d'abord le sel de diazonium que l'on fait copuler sur le diméthyl P oxindole en suspension dans la soude diluée. On obtient directement la solution du sel de sodium.

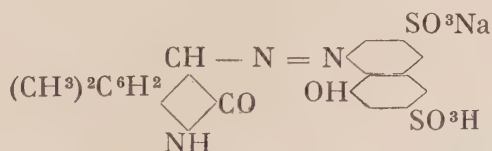
Ce colorant teint la laine en bain acide (SO^4H^2) en présence de sulfate de sodium, en jaune d'or, ou jaune orangé suivant la concentration.

Avec l'acide naphthionique on obtient également un colorant jaune orangé,



qui teint la laine en présence d'acide acétique et de sulfate de sodium, en jaune un peu plus orangé que le précédent.

L'acide H ou l'acide α amino-naphtol disulfonique 1.8.3.6. donne un produit brun, ayant moins d'affinité pour la laine que les colorants précédents, mais la teignant toutefois en bain acide en brun orangé, légèrement verdâtre.



Il teint la laine mordancée au chrome en brun foncé.

Les circonstances ne nous ont pas permis d'isoler et de confirmer par analyse la constitution de ces colorants.

**Isoindogénides du diméthyl M oxindole
préparé avec la métaxylidine 1.3.4.**

Ces isoindogénides se préparent d'une façon générale, comme ceux du diméthyl P oxindole précédent.

Ici encore, nous avons rencontré, à côté du dérivé benzy-
lidénique simple, des produits formés par la condensation
de deux molécules de diméthyl oxindole avec une seule
molécule de benzaldéhyde.

Benzylidène 3 diméthyl M oxindole.

Nous l'avons préparé en faisant réagir 1,05 gr. benzal-
déhyde sur 1,61 gr. diméthyl M oxindole, dissous dans
20 cmc. alcool et en présence de quelques gouttes de pipé-
ridine. Après 5 heures d'ébullition lente sur un bain-marie,
et par refroidissement, nous avons obtenu un produit cris-
tallisé jaune d'or. Après recristallisation dans le benzène et
l'éther de pétrole, il fond à 175°.

Les eaux-mères ont été concentrées, et par refroidissement
nous avons obtenu un mélange du produit précédent avec
un autre en beaux cristaux orangés. Il nous a été possible
de les isoler au moyen de l'alcool méthylique, le produit
jaune fondant à 175° étant nettement plus soluble.

Le produit orangé, après recristallisation dans le benzène,
fond à 195°. L'analyse nous montre que c'est ce second
produit orangé fondant à 195° qui est le benzylidène
3 diméthyl M oxindole.

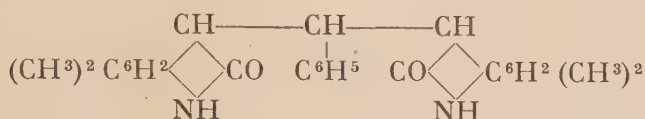
ANALYSES : 1° 0,0818 gr. substance ont fourni 0,2440 gr. CO²
et 0,0453 gr. H²O ;

2° 0,0948 gr. substance ont dégagé 4,7 cmc. azote à 21°
et 754 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 81,35, H : 6,15, N : 5,57.

Calculé pour C¹⁷H¹⁵ON : C : 81,93, H : 6,02, N : 5,62.

Le produit jaune d'or qui est plus soluble dans l'alcool méthylique et qui fond à 175°, est composé par la condensation de deux molécules de diméthyl oxindole avec une seule molécule de benzaldéhyde.



ANALYSES : 1° 0,0700 gr. substance ont donné 0,2040 gr. CO² et 0,0405 gr. H²O ;

2° 0,0862 gr. substance ont dégagé 5,3 cmc. azote à 21° et 742 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 79,48, H : 6,43, N : 6,80.

Calculé pour C²⁷H²⁶O²N² : C : 79,02, H : 6,34, N : 6,82.

De nouveaux essais nous ont montré que, lorsqu'on effectue la condensation avec un excès de benzaldéhyde, par exemple 2 molécules benzaldéhyde pour une molécule de diméthyl oxindole, on obtient surtout le benzylidène simple fondant à 195°.

Para chloro benzylidène 3 diméthyl M oxindole.

On le prépare comme les précédents. Il forme de beaux cristaux orangés (benzène) fondant à 167°.

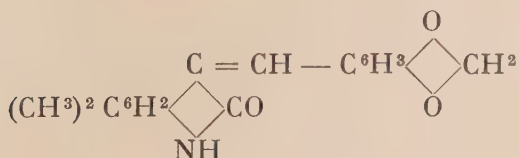
ANALYSES : 1° 0,0721 gr. substance ont donné 0,1901 gr. CO² et 0,0330 gr. H²O ;

2° 0,0810 gr. substance ont dégagé 3,65 cmc. azote à 22° et 752 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 71,91, H : 5,08, N : 5,02.

Calculé pour C¹⁷H¹⁴ONCl : C : 71,95, H : 4,94, N : 4,94.

Piperonylidène 3 diméthyl M oxindole.



Résulte de la réaction avec le pipéronal. Il forme des cristaux bruns orangés, fondant à 198°.

ANALYSES : 1° 0,0675 gr. substance ont fourni 0,1820 gr. CO² et 0,0319 gr. H²O.

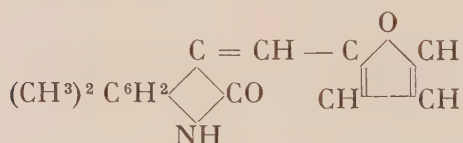
2° 0,0716 gr. substance ont dégagé 3,05 cmc. azote à 21° et 746 mm.

3° 0,0680 gr. substance ont dégagé 2,85 cmc. azote à 18° et 752 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 73,54, H : 5,25, N : 4,73 et 4,77.

Calculé pour C¹⁸H¹⁵O³N : C : 73,72, H : 5,12, N : 4,78.

Furfurylidène 3 diméthyl M oxindole.



Résulte de la condensation avec le furfurool en solution alcoolique en présence de pipéridine. Il forme de belles aiguilles orangées fondant à 246°.

ANALYSES : 1° 0,0935 gr. substance ont donné 0,2582 gr. CO² et 0,0470 gr. H²O.

2° 0,0926 gr. substance ont dégagé 4,7 cmc. azote à 20° et 764 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 75,31, H : 5,58, N : 5,83.

Calculé pour C¹⁵H¹³O²N : C : 75,31, H : 5,44, N : 5,86.

Benzylidène 3 diméthyl M oxindole 2' sulfonate de sodium.

Obtenu avec le sel de sodium de l'acide benzaldéhyde orthosulfoné. Il forme des cristaux jaunes se décomposant vers 285°.

ANALYSES : 0,0933 gr. substance ont dégagé 3,05 cmc. azote à 22° et 754 mm.

D'où, trouvé pour cent : Na : 3,65.

Calculé pour $C^{17}H^{14}O^4NSNa$: Na : 3,98.

Diméthyl M isoindigotine.

Nous l'avons préparée comme son isomère précédent, en faisant bouillir 1,61 gr. diméthyl M oxindole avec 1,47 gr. isatine au sein de l'acide acétique cristallisable en présence d'acide chlorhydrique concentré. Au bout de quelques heures et par refroidissement on retire un produit micro-cristallin que l'on peut faire recristalliser dans le nitrobenzène ou l'acide acétique. On le lave soigneusement à l'éther.

Cette isoindigotine se présente sous la forme de cristaux microscopiques, rouge brun, se décomposant au-dessus de 360°. Se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration rouge violacée.

ANALYSES : 1° 0,0741 gr. substance ont fourni 0,2020 gr. CO^2 et 0,0333 gr. H^2O

2° 0,0778 gr. substance ont dégagé 6,45 cmc. azote à 22° et 758 mm.

3° 0,0862 gr. substance ont dégagé 7,35 cmc. azote à 20° et 756 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,35, H : 4,99, N : 9,36 et 9,65.

Calculé pour $C^{18}H^{14}O^2N^2$: C : 74,48, H : 4,83, N : 9,66.

Sulfonation de la diméthyl M isoindigotine.

La sulfonation de ce produit nécessite également l'emploi de l'acide sulfurique à 100 % et un léger chauffage sur le bain-marie.

2 gr. de diméthyl isoindigotine ont été ainsi traités par

20 cmc. d'acide sulfurique à 100 %. On laisse en contact jusqu'à ce qu'un petit échantillon se dissolve complètement dans l'eau. On verse alors dans l'eau froide et on obtient une solution limpide, rouge foncé.

A cause de la grande solubilité de ses sels, il nous a été impossible d'isoler ce produit.

Cet acide sulfonique teint la laine en bain acide, en rouge foncé.

Tetraméthyl M-5'-7' isoindigotine.

Le mode d'obtention est le même que celui employé par nous pour les autres isoindigotines. On fait réagir 1,75 gr. de diméthyl 5-7 isatine dont la préparation sera décrite page 68, sur 1,61 diméthyl M oxindole dans l'acide acétique à l'ébullition, en présence d'acide chlorhydrique. On obtient des microcristaux bruns légèrement violacés. On fait recristalliser dans l'acide acétique.

ANALYSES : 0,0823 gr. substance ont dégagé 6,3 cmc. azote à 19° et 756 mm.

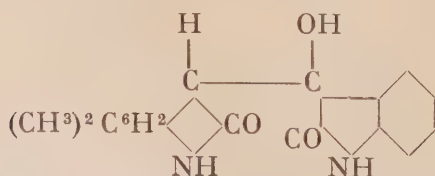
D'où, trouvé pour cent : N : 8,73.

Calculé pour $C^{20}H^{18}O^2N^2$: N : 8,80.

Cette tétraméthyl isoindigotine se sulfone un peu plus difficilement que les isoindigotines précédentes.

Le produit sulfoné teint la laine en bain acide, en brun très légèrement violacé.

Diméthyl M isatane.



C'est le produit d'addition du diméthyl M oxindole avec l'isatine. On l'obtient comme l'isomère P diméthylé, dans

l'éther en présence de pipéridine. Se présente sous la forme de microcristaux blancs se décomposant vers 185-190°.

ANALYSE : 1° 0,0876 gr. de substance ont donné 0,2258 gr. CO² et 0,0423 gr. H²O ;

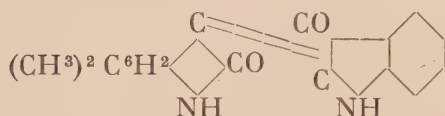
2° 0,0954 gr. substance ont dégagé 7,65 cmc. azote à 21° et 748 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 70,30, H : 5,36, N : 8,98.

Calculé pour C¹⁸H¹⁶O³N² : C : 70,13, H : 5,19, N : 9,09.

Par chauffage ou par action des agents déshydratants, il perd de l'eau et se transforme en diméthyl 5-7 isoindigotine.

Diméthyl M indirubine.



Nous l'avons préparée comme la diméthyl P indirubine en faisant réagir le chlorure d'isatine sur le diméthyl M oxindole.

Dans ce cas encore, nous avons isolé préalablement le chlorure d'isatine des eaux mères où il a été préparé, car un essai de condensation dans le même milieu nous a donné une grosse quantité de résines.

Cette diméthyl indirubine se présente sous la forme de microcristaux bruns violets, fondant vers 265°. Nous l'avons recristallisé dans la tétrahydro-naphtaline.

ANALYSE : 1° 0,0906 gr. substance ont fourni 0,2470 gr. CO² et 0,0392 gr. H²O ;

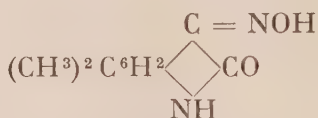
2° 0,0762 gr. substance ont dégagé 6,3 cmc. azote à 18° et 754 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,35, H : 4,80, N : 9,43.

Calculé pour C¹⁸H¹⁴O²N² : C : 74,48, H : 4,83, N : 9,66.

Elle donne une cuve jaune, avec l'hydrosulfite de sodium, n'ayant presque pas d'affinité pour le coton mais teignant la laine en violet.

Diméthyl M isatoxime.



Nous avons essayé de préparer cette isatoxime par les moyens usuels, c'est-à-dire par le nitrite de sodium en présence d'acide chlorhydrique ou en solution dans l'acide acétique glacial, mais tous nos essais sont restés sans succès. Finalement nous avons employé le nitrite d'isoamyle suivant une méthode que Neber et Keppler (1) ont utilisée pour préparer la N'méthyl-N'acétyle- N amino-isatoxime.

Pour cela on dissout à chaud 1,61 gr. diméthyl 5-7 oxindole dans 20 cmc. alcool et on refroidit rapidement dans la glace. On ajoute d'un seul coup 1,17 gr. (1,35 cmc.) nitrite d'isoamyle et 1,5 cmc. HCl concentré. On laisse en contact pendant quelques heures à la température ordinaire, en agitant de temps en temps. La solution fonce de couleur et devient rougeâtre. On alcalinise par la soude à 10 % et on ajoute son volume d'eau. On lave plusieurs fois à l'éther. En neutralisant exactement la solution alcaline par l'acide acétique, on obtient un précipité jaune verdâtre, que l'on peut faire recristalliser dans l'acide acétique dilué. On obtient des cristaux jaunes de diméthyl M isatoxime, fondant vers 223° en se décomposant.

ANALYSES : 1° 0,0812 gr. substance ont donné 0,1885 gr. CO² et 0,0380 gr. H²O;

2° 0,1082 gr. substance ont dégagé 13,85 cmc. azote à 21° et 762 mm.

1. Neber et Keppler, *Ber. dtsh. chem. G.* (57) 1924, 1, p. 778.

D'où, trouvé pour cent : C : 63,31, H : 5,20, N : 14,54.

Calculé pour $C^{10}H^{10}O^2N^2$: C : 63,16, H : 5,26, N : 14,74.

*Condensation du diméthyl M oxindole
avec les sels de diazonium.*

Le diméthyl M oxindole réagit, avec les sels de diazonium, de la même façon que l'isomère précédent.

Les colorants dérivés des acides sulfaniliques, naphthionique et aminonaphtoldisulfonique 1.8.3.6. teignent la laine en des nuances sensiblement pareilles à celles obtenues avec les colorants correspondants du diméthyl P oxindole.

CHAPITRE III

Action de l'acétone et de l'urée sur les oxindoles.

Dans le but d'étendre davantage nos connaissances sur les propriétés des oxindoles, nous avons effectué quelques recherches sur l'action de l'acétone et de l'urée sur divers oxindoles.

Les produits de condensation avec les cétones ont déjà fait l'objet de quelques recherches et plus spécialement avec l'acétophénone (1), mais à notre connaissance, rien n'avait été essayé avec l'acétone elle-même.

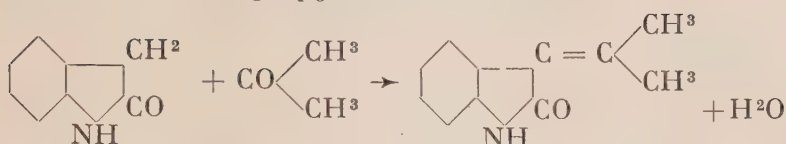
Quant à l'action de l'urée sur les oxindoles, nous n'avons rien trouvé dans la littérature.

Condensation des oxindoles avec l'acétone.

Grâce aux propriétés réagissantes de leur groupement méthylénique, les oxindoles sont susceptibles de se condenser avec les cétones, tout comme avec les aldéhydes aromatiques. Il suffit pour cela de chauffer à l'ébullition pendant quelques heures une solution d'oxindole dans un excès d'acétone, en présence d'acide chlorhydrique concentré ou gazeux.

1. Windans, Jensen et Schramm, *Ber. d. ch. Ges.*, 1924, 57, p. 1875.

Isopropylidène 3 oxindole.



1,5 gr. d'oxindole a été traité par 30 cmc. acétone, en présence de 1 cmc. acide chlorhydrique concentré, pendant 2 heures à l'ébullition. On concentre jusqu'à 10 cmc. et par refroidissement on obtient 1,1 gr. de gros cristaux transparents, légèrement jaunâtres. Ils se présentent sous la forme de tablettes fusibles à 186°. Par recristallisation dans l'alcool le point de fusion n'a pas changé.

ANALYSES : 1° 0,0845 gr. substance ont fourni 0,2377 gr. CO² et 0,0486 gr. H²O ;

2° 0,1000 gr. substance ont fourni 7,2 cmc. azote à 22° et 755 mm.

D'où trouvé pour cent : C : 76,58, H : 6,44, N : 8,06.

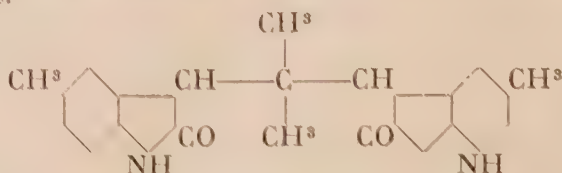
Calculé pour C¹¹H¹¹ON : C: 76,30, H : 6,35, N : 8,09.

A côté de ce produit qui est très peu coloré, il se forme par concentration des eaux mères, une petite quantité d'un autre produit brun rougeâtre, qui lavé avec du benzène (pour le séparer du produit précédent), forme de belles paillettes rouge orangé. Nous n'en avons pas suffisamment pour déterminer sa constitution. Il fond à 184° et le mélange avec le composé précédent fond avec dépression.

Action de l'acétone sur le méthyl 5 oxindole.

Tandis que l'action de l'acétone sur l'oxindole nous a donné un composé de condensation simple et peu coloré, la même réaction avec le méthyl 5 oxindole nous a fourni un produit beaucoup plus coloré. Recristallisé dans l'alcool, il se présente sous forme de paillettes transparentes à reflet rouge violacé, fondant à 184°. Les analyses nous montrent

que ce produit est constitué par la condensation d'une seule molécule d'acétone avec deux molécules de méthyl 5 oxindole.



ANALYSES : 1^o 0,0572 gr. substance ont fourni 0,1580 gr. CO² et 0,0340 gr. H²O ;

2^o 0,0617 gr. substance ont dégagé 4,7 gr. azote à 23^o et 762 mm.

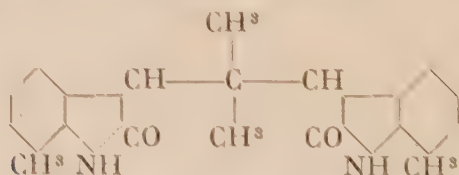
D'où, trouvé pour cent : C : 75,33, H : 6,60, N : 8,56.

Calculé pour C²⁴H²²O²N² : C : 75,45, H : 6,59, N : 8,38.

Malgré plusieurs essais, nous n'avons pu obtenir le produit de condensation simple.

Action de l'acétone sur le méthyl 7 oxindole.

Dans ce cas encore, nous avons obtenu seulement le produit double de condensation d'une molécule d'acétone avec deux molécules de méthyl 7 oxindole.



Il se présente sous forme de petits cristaux jaune orangé fusibles à 156^o.

ANALYSES : 1^o 0,0706 gr. substance ont fourni 0,1944 gr. CO² et 0,0407 gr. H²O ;

2^o 0,1038 gr. substance ont dégagé 8 cme. azote à 24^o et 750 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 75,10, H : 6,41, N : 8,48.

Calculé pour C²⁴H²²O²N² : C : 75,45, H : 6,59, N : 8,38.

Action de l'urée sur les oxindoles.

Lorsqu'on fait réagir l'urée sur les oxindoles, en proportion moléculaire et en solution alcoolique à l'ébullition, on obtient par refroidissement des composés cristallisés dont la constitution correspond à des produits d'addition d'une molécule d'oxindole avec une molécule d'urée.

Oxindole-urée.

Pour préparer ce produit, on fait réagir 0,60 gr. urée sur 1,33 gr. oxindole dans 6 cmc. alcool à l'ébullition. Tandis que l'urée seule est peu soluble dans l'alcool, elle se dissout rapidement en présence d'oxindole. Par refroidissement rapide on obtient de très belles aiguilles, fusibles à 162°, avec un rendement quantitatif. Recristallisé dans l'alcool, ce produit forme des paillettes dont le point de fusion n'a pas changé.

Les analyses nous montrent qu'il est constitué par le composé d'addition d'une molécule d'oxindole avec une molécule d'urée.

ANALYSES : 1° 0,0817 gr. substance ont fourni 0,1678 gr. CO² et 0,0419 gr. H²O ;

2° 0,0784 gr. substance ont dégagé 15,55 cmc. azote à 22° et 742 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 56,02, H : 5,70, N : 21,81.

Calculé pour C⁹H¹¹O²N³ : C : 55,96, H : 5,70, N : 21,76.

Chauffé avec une solution diluée de carbonate de sodium, ce produit se décompose et on récupère l'oxindole de départ.

ANALYSES : 1° 0,0630 gr. substance ont fourni 0,1670 gr. CO² et 0,0300 gr. H²O ;

2° 0,0766 gr. substance ont dégagé 6,75 cmc. azote à 22° et 766 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 72,30, H : 5,29, N : 10,02.

Calculé pour C^8H^7ON : C : 72,18, H : 5,26, N : 10,52.

Enfin si on fait agir à froid un excès (4/100 mol.) de nitrite de sodium sur ce composé d'addition (1/100 mol.), dissout dans l'acide chlorhydrique à 25 % (environ 20 fois le poids de la substance) il se produit un dégagement gazeux et au bout de quelque temps, tout se prend en une masse jaune. Après filtration, ce produit se présente sous forme de fines aiguilles jaunes, qui, recristallisé dans l'alcool, forme des cristaux à l'aspect de fougère, fusibles à 266° en se décomposant.

Ce composé est peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, soluble dans la soude et le carbonate de sodium avec une coloration jaune.

Les chiffres obtenus par les analyses lui attribuent la formule brute $C^8H^6O^2N^2$, qui est celle de l'*isatoxime*, dont il présente les caractères.

ANALYSES : 1° 0,0822 gr. substance ont fourni 0,1790 gr. CO^2 et 0,0287 gr. H^2O ;

2° 0,0700 gr. substance ont dégagé 10,55 cmc. azote à 20° et 752 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 59,39, H : 4,00, N : 16,97.

Calculé pour $C^8H^6O^2N^2$: C : 59,26, H : 3,70, N : 17,28.

Le point de fusion de l'*isatoxime* est donné dans la littérature : 202°. Afin d'identifier le produit obtenu par nous avec l'oxime dérivée de l'*isatine*, nous en avons effectué sa préparation à partir de l'*isatine* pure sur laquelle nous avons fait réagir le chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'acétate de sodium. Nous avons obtenu un produit légèrement plus verdâtre que le précédent, mais qui recristallisé dans l'alcool fond également à 266° et le mélange des deux fonds sans dépression.

Méthyl 7 oxindole-urée.

Se prépare comme son homologue inférieur. Il forme des cristaux blancs fusibles à 180°. Il est constitué également par l'addition d'une molécule d'urée avec une molécule de méthyl oxindole.

ANALYSES : 1° 0,0773 gr. substance ont fourni 0,1652 gr. CO^2 et 0,0440 gr. H^2O ;

2° 0,0687 gr. substance ont dégagé 12,25 cmc. azote à 23° et 762 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 58,28, H : 6,32, N : 20,06.

Calculé pour $\text{C}^{10}\text{H}^{12}\text{O}^2\text{N}^3$, C : 57,97, H : 6,28, N : 20,29.

Méthyl 5 oxindole urée.

Forme des cristaux blancs fusibles à 180°.

ANALYSE : 0,0616 gr. substance ont dégagé 11,2 cmc. azote à 23° et 756 mm.

D'où, trouvé pour cent : N : 20,34.

Calculé pour $\text{C}^{10}\text{H}^{12}\text{O}^2\text{N}^3$, N : 20,29.

CHAPITRE IV

Le carbomèsyl.

Nous avons décrit dans le premier chapitre le diméthyl oxindole résultant de l'application de la réaction de Stollé à la métaxylidine, comme étant le diméthyl 5-7 oxindole. Il serait tout à fait normal qu'il en fût ainsi et rien ne pouvait en faire douter.

Or, notre attention a été attirée sur un composé désigné dans la littérature, sous le nom de carbomèsyl et auquel Wispek (1) qui l'a préparé, attribue également la constitution du diméthyl 5-7 oxindole.

Or, le carbomèsyl et le diméthyl oxindole que nous avons obtenus, sont, d'après la description de Wispek, tout à fait différents.

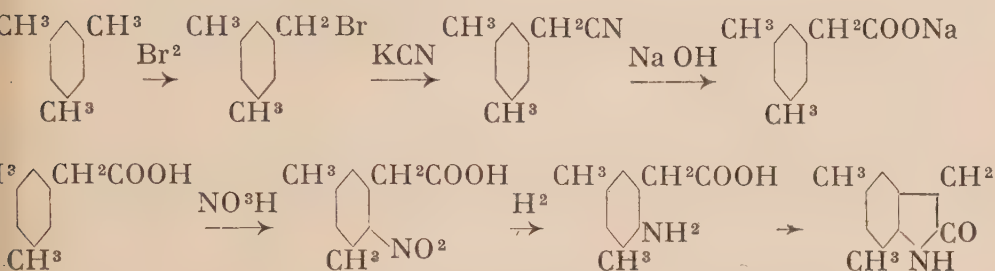
Afin de pouvoir comparer les deux produits d'une manière plus complète, nous avons d'abord reproduit le travail de Wispek.

Wispek prépare ce produit à partir du mésitylène, ou triméthyl 1.3.5 benzène, qui est d'abord bromé dans une chaîne latérale ; le bromure de mésityle traité par le cyanure de potassium fournit le nitrile dont l'hydrolyse donne l'acide diméthyl 3-5 phénylacétique ; cet acide est nitré par l'acide nitrique dilué bouillant, le dérivé nitré est ensuite réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique. Le com-

1. Wispek, *Ber. dtsch. ch. g.*, 16, p. 1577 ; *id.*, 33, p. 339.

posé obtenu possède la formule $C^{10}H^{11}ON$ qui correspond à celle d'un diméthyl oxindole.

Voici la suite des réactions :

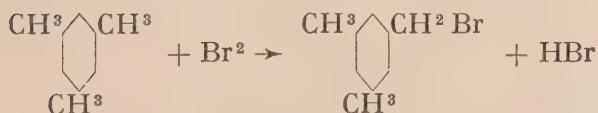


Nous avons reproduit toutes les phases de cette préparation et nos recherches n'ont fait que confirmer les travaux de Wispek.

Dans l'exposé qui suit, nous verrons d'abord la préparation du carbomèsyl et ensuite les essais auxquels nous nous sommes livrés pour élucider ce problème.

Préparation du carbomèsyl.

Bromure de mésityle.



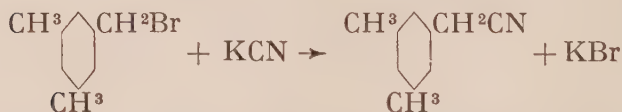
Il s'obtient en traitant le mésitylène par le brome à chaud, mais la température exerce une assez grande influence sur le rendement, ainsi que nous avons pu nous en assurer. Ainsi, en opérant comme Wispek à 135-140°, une grande partie du brome se fixe sur le noyau. Il est préférable d'élever la température jusqu'au voisinage du point d'ébullition du mésitylène : 163° ; c'est d'ailleurs le mode opératoire qu'a suivi Carré (1).

1. Carré, *Bull. Soc. Chim.* (4), 7, p. 841, 1910.

Dans un ballon à trois tubulures, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on fait bouillir 100 gr. de triméthyl benzène et on ajoute goutte à goutte par l'ampoule à brome, la même quantité de brome (3/4 de la théorie) en évitant que la température monte au-dessus de 165°.

Par fractionnement sous vide on récupère le mésitylène qui n'a pas réagi et qui bout vers 60° sous 15 mm., et on sépare environ 100 gr. de bromure de mésityle, distillant vers 112° sous 15 mm.; le résidu contient des produits polybromés. Le bromure de mésityle renferme du dérivé bromé dans le noyau, qui bout sensiblement au même point. Mais, comme le bromure cristallise, il est facile à purifier, recristallisé dans l'alcool, il forme de fines aiguilles blanches fusibles à 40°. Il irrite fortement les yeux.

Cyanure de mésityle.



Ce nitrile se prépare en faisant réagir le cyanure de potassium sur le bromure de mésityle en solution hydroalcoolique et à l'ébullition.

Cependant, Robinet (1) a opéré en tube scellé à 120°.

Nous avons utilisé les deux moyens, soit en suivant les indications de Carré (2), soit en faisant la réaction à l'autoclave. Mais, tandis que Carré passe directement à l'acide nous avons préféré isoler le nitrile.

D'autre part, en opérant sous pression nous avons pu isoler aussi l'amide de l'acide diméthyl phénylacétique, qui n'avait pas encore été décrit.

65 gr. de bromure de mésityle sont dissous dans l'alcool

1. Robinet, *Bull. Soc. Chim.* (2), 40, p. 315, 1883.

2. Carré, *loc. cit.*

à 60° et additionnés par petites portions, à la température de 80°, de 30 gr. de cyanure de potassium pulvérisé. Au bout d'un certain temps, le liquide fonce de couleur et devient rouge brun foncé. Nous avons continué l'ébullition pendant 3 heures. Ensuite on distille la plus grande partie de l'alcool et on extrait à l'éther le nitrile formé et le bromure de mésityle qui n'a pas réagi. Après évaporation de l'éther, on distille sous vide. On récupère environ 25 gr. de bromure de mésityle et on recueille le nitrile qui passe vers 132° sous 15 mm. et qui fond à 42°.

Rendement : 60 %.

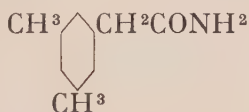
Recristallisé dans l'alcool ou l'éther de pétrole il forme de gros prismes incolores. F : 45°.

ANALYSE : 0,0964 gr. substance ont fourni 0,2914 gr. CO² et 0,0658 gr. H²O.

D'où, trouvé pour cent : C : 82,44, H : 7,58.

Calculé pour C¹⁰H¹¹N : C : 82,76, H : 7,59.

Amide de l'acide diméthyl 3-5 phénylacétique 1.



Dans un autoclave muni d'un agitateur mécanique nous avons introduit 45 gr. bromure de mésityle, 300 cmc. alcool à 70° et 100 gr. cyanure de potassium. Après 6 heures de chauffage à 120°-125° nous avons retiré une solution brunnâtre et 10 gr. d'un dépôt blanc cristallin. Le liquide, après évaporation de l'alcool et distillation sous vide, nous a donné 5 gr. de nitrile, 5 gr. d'un mélange huileux, 2,5 gr. d'acide diméthyl 3-5 phénylacétique et 12 gr. de bromure de mésityle qui n'avait pas réagi.

Le dépôt cristallin, après avoir été lavé à l'éther, a été

recristallisé dans l'alcool ; c'est l'amide de l'acide diméthyl 3-5 phénylacétique 1, qui forme de gros cristaux blancs fusibles à 153°.

ANALYSES : 1° 0,1000 gr. substance ont fourni 0,2690 gr. CO² et 0,0737 gr. H²O ;

2° 0,0794 gr. substance ont fourni 0,2147 gr. CO² et 0,0594 gr. H²O ;

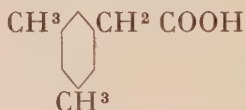
3° 0,1090 gr. substance ont fourni 0,2928 gr. CO² et 0,0782 gr. H²O.

D'où, trouvé pour cent : C : 73,37, 73,74, 73,25.

H : 8,19, 8,36, 8,03.

Calculé pour C¹⁰H¹³ON : C : 73,62, H : 7,98.

Acide diméthyl 3-5 phénylacétique.



Dans un petit autoclave nous avons mis 7 gr. amide avec 60 cmc. alcool et 10 cmc. lessive de soude. Après 24 heures de chauffage à 110° on évapore la plus grande partie de l'alcool et on ajoute de l'eau. En acidifiant par l'acide chlorhydrique on obtient 5 gr. d'un précipité blanc fondant à 100°. Après recristallisation dans l'alcool il forme des cristaux incolores. F : 101°.

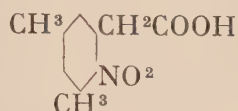
Dans une autre opération nous avons hydrolysé 12 gr. amide et 13 gr. nitrile et nous avons obtenu 20 gr. d'acide. F : 100°. Recristallisé il fond également à 101°.

ANALYSE : 0,1036 gr. substance ont fourni 0,2770 gr. CO² et 0,0675 gr. H²O.

D'où, trouvé pour cent : C : 72,92, H : 7,24.

Calculé pour C¹⁰H¹²O² : C : 73,17, H : 7,31.

Acide nitro 2 diméthyl 3-5 phénylacétique.



La nitration de l'acide diméthyl 3-5 phénylacétique se fait facilement, suivant les indications de Wispek. 2 gr. de cet acide sont traités à l'ébullition pendant quelques heures par 120 à 160 cmc. acide nitrique dilué (1 volume acide nitrique à 48° Bé et 2 volumes eau). Wispek l'a isolé au moyen du sel de baryum. Il nous a paru plus simple d'extraire directement l'acide libre des eaux mères d'où par refroidissement il cristallise sous forme de fines aiguilles incolores. Le produit isolé de cette façon fond à 129° au lieu de 139°, point indiqué par Wispek.

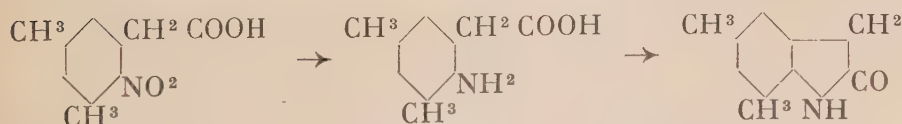
Une ébullition plus prolongée ne fait pas augmenter le point de fusion. Toutefois nous avons remarqué que si on laisse concentrer de moitié la solution nitrique, on obtient par refroidissement l'acide nitré pur, qui par recristallisation dans l'alcool fond à 139° comme il est indiqué dans la littérature.

ANALYSE : 0,1160 gr. substance ont dégagé 6,75 cmc. azote à 20° et 764 mm.

D'où, trouvé pour cent : N : 6,66.

Calculé pour $\text{C}^{10}\text{H}^{11}\text{O}^4\text{N}$: N : 6,70.

Réduction de l'acide nitro 2 diméthyl 3-5 phénylacétique.



Cette réduction s'effectue au moyen de l'étain et de l'acide chlorhydrique.

Au bout d'un certain temps tout se dissout et par refroidissement il cristallise un produit jaune pâle en fines aiguilles soyeuses. Recristallisé dans l'alcool ou le benzène, il forme des tablettes incolores fusibles à 234° (point indiqué par Wispek pour le carbomèsyl : 232°). Il commence à se sublimer vers 215°.

ANALYSES : 1° 0,0968 gr. substance ont fourni 0,2650 gr. CO² et 0,0600 gr. H²O ;

2° 0,0760 gr. substance ont dégagé 5,80 cmc. azote à 20° et 758 mm. ;

3° 0,1076 gr. substance ont dégagé 8,05 cmc. azote à 20° et 760 mm. ;

4° 0,0970 gr. substance ont dégagé 7,25 cmc. azote à 21° et 760 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,66, H : 6,88, N : 8,66, 8,52, 8,47.

Calculé pour C¹⁰H¹¹ON : C : 74,53, H : 6,83, N : 8,70.

Ce carbomèsyl est soluble dans l'alcool, peu soluble dans le benzène bouillant, insoluble dans la soude et le carbonate, peu soluble dans l'eau bouillante. Réduit la solution de nitrate d'argent comme les oxindoles.

Propriétés du carbomèsyl.

Le carbomèsyl présente bien les caractères et la composition qui lui ont été attribués par Wispek. Sa formule et son mode de formation doivent le faire considérer comme étant le diméthyl 5-7 oxindole. Mais, ainsi qu'on l'a vu, le diméthyl M oxindole que nous avons préparé par la méthode de Stollé est très différent du carbomèsyl par ses caractères physiques ; le point de fusion notamment : le carbomèsyl fond à 234° tandis que notre diméthyl oxindole fond à 153°. Nous avons étudié ses réactions chimiques, mais auparavant il nous a semblé indispensable de déterminer son poids moléculaire, car il aurait pu s'agir d'une polymérisation.

Poids moléculaire du carbomèsyl.

Nous l'avons obtenu en faisant une cryoscopie en milieu acide acétique glacial.

0,5137 gr. substance dissoute dans 24,3286 gr. acide acétique glacial, ont provoqué un abaissement du point de congélation de 0,52°.

En appliquant la formule :

$$M = K \frac{100.S}{D.L}$$

On trouve : PM : 158.

Calculé pour $C^{10}H^{11}ON$: PM : 161.

Ainsi le carbomèsyl a bien pour formule $C^{10}H^{11}ON$; c'est donc un isomère du diméthyl oxindole.

Afin de déterminer s'il présente la constitution d'un dérivé de l'oxindole, nous avons essayé d'en préparer des isoindogénides.

Action de la benzaldéhyde.

En faisant réagir la benzaldéhyde en proportion moléculaire en milieu alcoolique en présence d'une goutte de pipéridine, la solution jaunit et on en isole un corps orangé. Recristallisé dans le benzène, il fond à 235°.

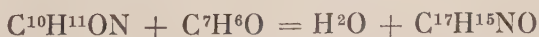
ANALYSES : 1° 0,0879 gr. substance ont fourni 0,2645 gr. CO_2 et 0,0487 gr. H_2O ;

2° 0,1008 gr. substance ont dégagé 5,10 cmc. azote à 25° et 756 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 82,07, H : 6,15, N : 5,59.

Calculé pour $C^{17}H^{15}ON$: C : 81,93, H : 6,02, N : 5,62.

La réaction est donc la suivante :



et il s'est formé un dérivé benzylidénique différent de celui

que fournit notre diméthyl oxindole, lequel, fond à 195°; leur mélange fond avec une forte dépression.

Condensation avec l'isatine.

Cette condensation s'effectue très facilement en milieu acétique chlorhydrique comme avec les oxindoles précédents

On obtient une poudre brune, qui après recristallisation dans le nitrobenzène forme des micro cristaux rouge brun.

ANALYSES : 1° 0,0750 gr. substance ont fourni 0,2036 gr. CO² et 0,0328 gr. H²O ;

2° 0,0824 gr. subst. ont dégagé 7 cmc. azote à 23° et 760 mm.

D'où, trouvé pour cent : C : 74,04, H : 4,86, N : 9,53.

Calculé pour C¹⁸H¹⁴O²N² : C : 74,48, H : 4,83, N : 9,66.

Action de l'acide nitreux.

Nous avons décrit page 42 : la préparation de la diméthyl M isatoxime. Nous avons essayé de faire réagir le nitrite d'isoamyle sur le carbomésyl en suivant la même méthode, mais dans ce cas la réaction se fait plus difficilement et incomplètement, car nous n'avons pas réussi à isoler un produit pur, susceptible d'être analysé. Cependant le produit obtenu présente les caractères généraux des oximes.

De tout ce qui précède on peut conclure que :

1° Le carbomésyl renferme un groupe méthylénique qui se comporte comme celui des oxindoles ;

2° Le carbomésyl est donc isomère avec le diméthyl M oxindole préparé par la méthode de Stollé, alors qu'il devrait être identique avec lui.

Deux explications sont possibles : ou bien la réaction de Wispek conduit bien, comme il le décrit, au diméthyl 5-7 oxindole et alors c'est dans le cours de la réaction de Stollé que réside l'anomalie, ou bien au contraire cette réaction

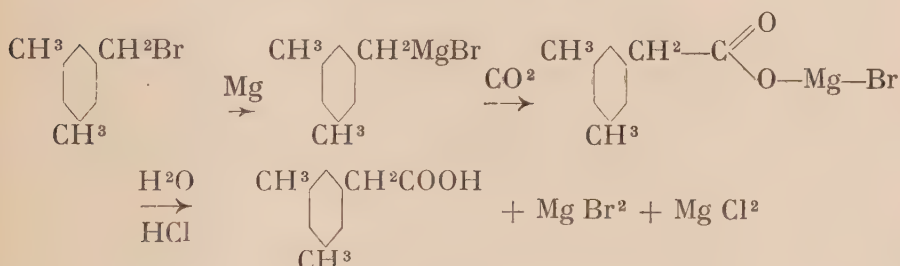
donne bien le diméthyl 5 7 oxindole et alors c'est la réaction de Wispek qui est anormale.

Ceci nous a obligé à faire une étude plus complète des réactions utilisées par Wispek pour arriver à l'acide diméthyl phénylacétique et à son dérivé nitré.

Acide diméthyl 3-5 phénylacétique.

La préparation qui a été décrite plus haut, consiste dans la transformation du bromure de méthyle en cyanure et en la saponification de ce dernier.

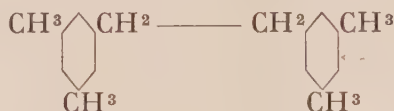
Nous avons pensé réaliser cette préparation en utilisant la méthode de Grignard, c'est-à-dire, en traitant le bromure de mésityl-magnésium par l'acide carbonique et décomposant par l'eau. Les réactions peuvent s'écrire :



PRÉPARATION : dans un ballon à trois tubulures, muni d'un réfrigérant, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, le tout rigoureusement sec, on met 2,5 gr. magnésium en copeaux, lavé à l'éther et bien desséché. On couvre le magnésium avec 5 cmc. éther anhydre et 2 gr. de bromure de mésityle, et on ajoute 0,2 cmc, iodure de méthyl. La réaction commence immédiatement à froid. Par l'ampoule à brome on verse peu à peu une solution de 18 gr. bromure de mésityle dans 100 cmc. éther anhydre ; on agite continuellement ; au bout d'un certain temps, environ 30 minutes, presque tout le magnésium est dissous. La solution étherée devient vers la fin nettement violacée.

On chauffe légèrement pendant 30 minutes, on refroidit ensuite fortement par un mélange réfrigérant et on fait passer un courant de CO^2 en maintenant la température au voisinage de 0° . Lorsque celle-ci descend, la réaction est finie. On ajoute de l'eau et de l'acide chlorhydrique. On épuise plusieurs fois à l'éther et on traite cet éther par une solution de carbonate de sodium. En acidifiant cette solution par l'acide chlorhydrique, on obtient un très beau produit blanc, fusible à 101° . Rendement 35 %.

Tétraméthyl 3-5-3'-5' diphényl 1-1' éthane.



Ainsi que Carré l'a observé, dans la même réaction du magnésium sur le bromure de mésityle on isole une quantité notable de tétraméthyl 3-5-3'-5' diphényl 1-1' éthane, qui recristallisé dans l'alcool forme des cristaux incolores fusibles à 78° .

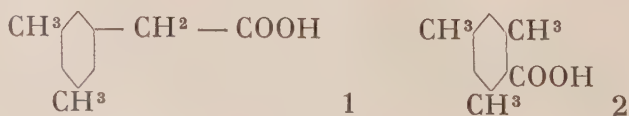
ANALYSE : 0,0919 gr. substance ont fourni 0,3060 gr. CO^2 et 0,0759 gr. H^2O .

D'où, trouvé pour cent : C : 90,81, H : 9,17.

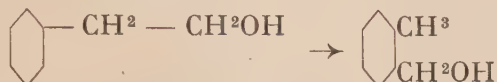
Calculé pour $\text{C}^{18}\text{H}^{22}$: C : 90,75, H : 9,24.

Ainsi, l'acide diméthyl phénylacétique préparé par la méthode de Grignard, est identique avec celui obtenu par la saponification du nitrile.

Ceci ne nous a pas paru suffisant pour établir qu'il s'agit véritablement de l'acide de la constitution exprimée par la formule 1.



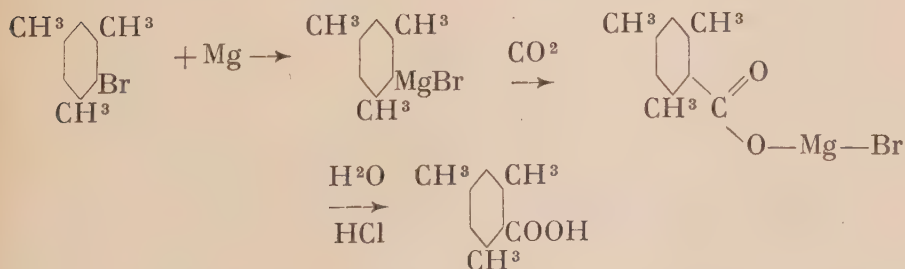
En effet, une transposition n'est pas exclue dans la réaction de Grignard. On sait, en effet, que quand on fait réagir le formol sur le bromure de benzyle-magnésium on n'obtient pas l'alcool phényléthylique mais son isomère, l'alcool ortho-méthylbenzylique. Il y a donc eu migration du groupe CH^2OH .



Carré a précisément étudié la même transposition dans le cas du bromure de mésityle.

Bien qu'on n'ait signalé, jusqu'ici, aucun exemple, il aurait pu se produire, par analogie, une transposition du groupe COOH qui aurait fourni l'acide triméthyl benzoïque 2 au lieu d'acide diméthyl phénylacétique.

L'acide triméthyl 2.4.6. benzoïque est connu, il fond à 154° . Ayant séparé dans la préparation du bromure de mésityle une certaine quantité de bromomésitylène, nous l'avons transformé en acide triméthyl benzoïque afin de nous assurer de ses caractères. Le bromomésitylène a été traité par le magnésium et le dérivé organo-magnésien soumis à l'action de CO^2 .



PRÉPARATION : Nous avons purifié tout d'abord le bromomésitylène en le faisant bouillir avec une solution alcoolique de nitrate d'argent, pour le débarrasser des traces de bromure de mésityle avec lequel il était mélangé. Après

évaporation de l'alcool, nous l'avons redistillé sous vide.

Nous avons préparé ensuite le dérivé magnésien en suivant le même mode opératoire que pour l'acide diméthyl 3-5 phénylacétique.

40 gr. de bromomésitylène ont été ainsi traités par 5 gr. de magnésium en milieu étheré anhydre, et en présence de 0.5 cmc. iodure de méthyle. Au bout d'une heure, presque tout le magnésium est dissous et la solution devient jaune verdâtre. Vers la fin, on chauffe légèrement pendant une demi-heure. Après refroidissement, passage du courant de CO_2 et traitement à l'eau et acide chlorhydrique, on épuise plusieurs fois à l'éther, jusqu'à ce que les eaux-mères soient complètement incolores. L'éther est lavé à l'eau et traité par une solution de carbonate de sodium. En acidifiant cette solution, on obtient un précipité blanc volumineux d'acide triméthyl benzoïque, lequel recristallisé dans l'alcool fond à 154° , point indiqué dans la littérature.

En évaporant l'éther, on récupère une certaine quantité de bromomésitylène, et un peu de mésitylène et de résines, comme produits accessoires.

Il s'agit donc bien d'un acide différent de celui qui dérive du bromure de mésityle, de telle sorte que la constitution de l'acide diméthyl 3-5 phénylacétique 1 doit être considérée comme correcte.

D'ailleurs la nitration, dans les mêmes conditions, a fourni avec l'acide triméthyl benzoïque, un dérivé nitré différent de celui que donne l'acide diméthyl phénylacétique.

Nitration : 2 gr. de cet acide ont été nitrés comme l'acide diméthyl 3-5 phénylacétique, par 100 cmc. acide nitrique dilué (1 volume acide nitrique et 2 volumes d'eau). Au bout de quelques minutes d'ébullition, tout l'acide se dissout. Nous avons continué l'ébullition pendant 2 heures. Par refroidissement il se dépose un très joli produit cristallin blanc, qui recristallisé dans l'alcool fond à 181° .

La réduction par l'étain et l'acide chlorhydrique, dans

les mêmes conditions que pour la préparation du carbomésyl, fournit un véritable acide aminé, soluble dans l'eau, les acides et les alcalis ; il n'a pas été isolé. Cependant il se diazote facilement et copule ensuite avec le β naphthol pour donner un colorant rouge vif.

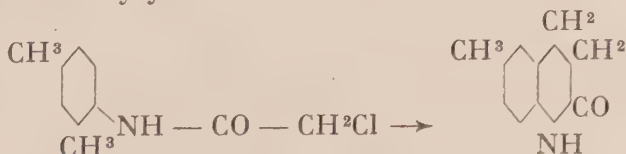
On pouvait supposer également que lors de la nitration de l'acide diméthyl phényl acétique, le NO^2 se serait fixé non pas sur le noyau mais sur une chaîne latérale. Mais cette hypothèse ne permet pas d'expliquer la cyclisation observée dans la réduction.

D'ailleurs, une réduction effectuée en milieu alcalin (soude) par la poudre de zinc, nous a fourni un véritable amino acide soluble dans l'eau, les acides et les alcalis que nous n'avons pas isolé. En milieu acide il se transforme rapidement en carbomésyl.

La cyclisation de Stollé.

D'après ce qui précède on doit conclure que le produit préparé par Wispek possède bien la constitution du diméthyl 5-7 oxindole. Mais il en résulte alors que la réaction de Stollé présente une anomalie dont il convient de rechercher la nature.

Une première explication vient à l'esprit : ce serait d'admettre que la cyclisation du dérivé chloracétylé ne se fait pas directement sur le noyau mais qu'elle porterait sur le groupe méthyle voisin ; ceci conduirait à un dihydro-méthyl-carbostyryle.



De la même manière, la cyclisation de la chloracétyl-ortho-toluidine devrait conduire, non pas au méthyl 7 oxindole mais au dihydrocarbostyryle. Une telle cyclisation por-

tant non pas sur le noyau mais sur la chaîne latérale paraît sans exemple mais méritait pourtant un contrôle.

Or, le méthyl 7 oxindole a été obtenu par Faivret (1) dans le dédoublement de la diméthyl 7-7' disulfisatyde par la pyridine. Comme cette disulfisatyde est obtenue au départ de la méthyl 7 isatine, la constitution du méthyl-oxindole paraît bien établie. C'est un composé blanc F : 203-204°.

Stollé (2), qui l'a préparé par cyclisation par le chlorure d'aluminium de la chloracétyl-orthotoluidine indique qu'il fond vers 200°.

Afin de comparer le produit de Faivret avec celui de Stollé, nous avons répété la réaction de Stollé sur de l'orthotoluidine pure. Nous avons constaté que le méthyl-oxindole ainsi préparé, fondait après plusieurs recristallisations à 164° et, cependant, le composé benzylidénique qu'il forme avec la benzaldéhyde fond à 234° comme le fait un échantillon du laboratoire provenant de Faivret; enfin le mélange de ces deux produits ne présente pas de dépression.

Il y a pourtant une coïncidence curieuse : le point de fusion de 164°, que nous avons trouvé pour l'oxindole préparé suivant Stollé est précisément le point de fusion qui se trouve indiqué pour le dihydrocarbostyryle.

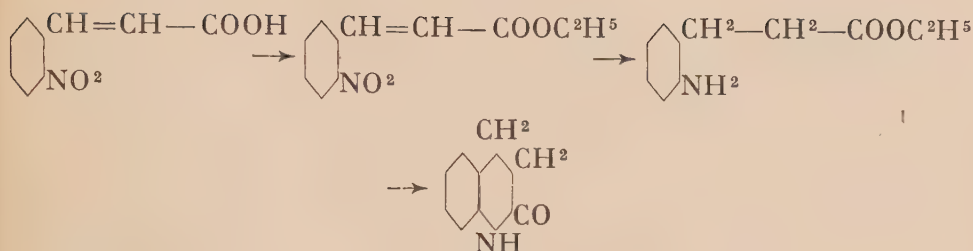
Il était donc indispensable de préparer le dihydrocarbostyryle.

Le dihydrocarbostyryle s'obtient, suivant les indications de Friedlender et Weinberg (3), à partir de l'acide ortho-nitrocinnamique dont on fait premièrement l'éther éthylique.

1. Faivret, *Annales de chimie* (10), 5, p. 350, 1926.

2. Stollé, *loc. cit.*

3. Friedlender, Weinberg. *Ber. dtsch. chem. G.*, 15, p. 1423.



20 gr. de cet éther sont dissous dans 60 cmc. alcool et saturés à froid par l'acide chlorhydrique gazeux. On ajoute peu à peu de la poudre de zinc, jusqu'à dégagement violent de gaz, et en évitant toute augmentation de température. On filtre, on concentre la solution alcoolique et on verse dans l'eau. Il se sépare une couche huileuse qui cristallise bientôt en grosses aiguilles transparentes. Après recristallisation dans l'alcool il forme de gros prismes fusibles à 164°.

Mais ce dihydrocarbostyryle n'est pas identique au produit préparé à partir de l'orthotoluidine par la méthode de Stollé, car le mélange des deux fond avec une très grande dépression et en plus, il ne donne pas de dérivé benzyldénique.

Ainsi la cyclisation suivant Stollé, par le chlorure d'aluminium, ne conduit pas à des dérivés du carbostyryle.

Mais, comme les produits obtenus avec les toluidines et les xylidines présentent bien les caractères des oxindoles, il faut admettre que le chlorure d'aluminium a provoqué une transposition moléculaire par la migration des groupes méthyl. Ainsi, le diméthyl oxindole dérivé de la métaxyldine ne serait pas le diméthyl 5-7 oxindole, mais un autre diméthyl oxindole ou les CH^3 occuperaient des positions différentes et qu'il s'agirait de fixer.

La méthode qui pourrait conduire au but serait de préparer des diméthyl oxindoles par une autre voie, au départ de molécules dont la constitution est établie d'une manière

certaine. C'est ainsi qu'il semblerait possible de passer des diméthyl isatines aux oxindoles.

Les diverses diméthylisatines peuvent, en effet, être préparées par la belle synthèse de Sandmeyer (1), au moyen des xylidines.

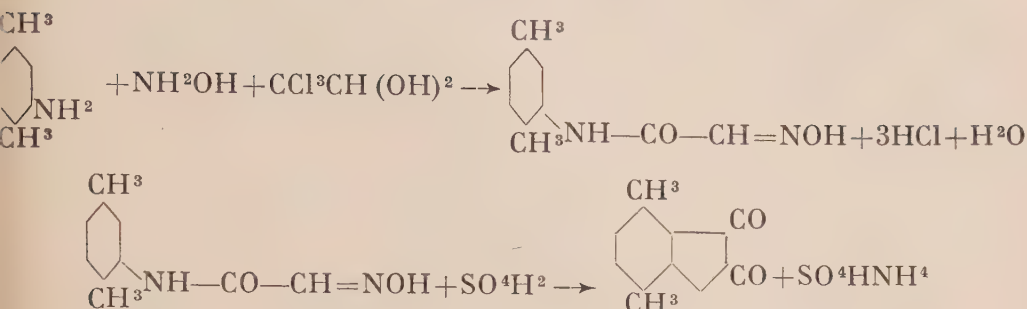
Mais avant d'entreprendre ce travail il faut s'assurer que les produits de départ, c'est-à-dire les diverses xylidines, sont pures et présentent les caractères qui permettent de les considérer comme telles.

Nous avons préparé les dérivés acétylés et chloracétylés et nous avons trouvé les points de fusion suivants :

	Indiqué dans la littérature	Trouvé
Orthoxylidine 1, 2, 3 :		
Dérivé acétylé	F : 131° ; 134°	F : 135°
— chloracétylé	F : —	F : 135°
Orthoxylidine 1, 2, 4 :		
Dérivé acétylé	F : 99°	F : 99°
— chloracétylé	F : 109°	F : 109°
Métaxylidine 1, 3, 2 :		
Dérivé acétylé	F : 174° ; 176°	F : 176°
— chloracétylé	F : —	F : 145°
Métaxylidine 1, 3, 4 :		
Dérivé acétylé	F : 120° ; 127° ; 128° ; 129°	F : 128°
— chloracétylé	F : 145°	F : 151°
Diméthyl 5-7 isatine	F : 242°	F : 242°
Métaxylidine 1, 3, 5 :		
Dérivé acétylé	F : 138° ; 140° ; 144° ⁵	F : 140°
— chloracétylé	F : —	F : 140°
Paraxylidine :		
Dérivé acétylé	F : 138° ; 139°	F : 139°
— chloracétylé	F : 153°	F : 151°
Diméthyl 4-7 isatine	F : 267°	F : 266°

1. Sandmeyer, *Helvetica, chimica, acta*, 2, p. 234, 1919.

Diméthyl 4-7 isatine.

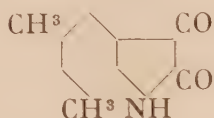


Dans un ballon de 3 litres on met successivement et dans l'ordre, 45 gr. hydrate de chloral, 600 cmc. d'eau, et 650 gr. sulfate de sodium hydraté. On ajoute une solution de 30 gr. paraxyldine dans 150 cmc. d'eau et la quantité suffisante d'acide chlorhydrique pour dissoudre la xyldine. Lorsque tout est dissous, on verse une solution de 55 gr. chlorhydrate d'hydroxylamine dans 250 cmc. d'eau. On chauffe progressivement pour arriver à l'ébullition, au bout de 30 à 40 minutes. On laisse bouillir pendant 10 à 15 minutes. Peu à peu une huile brunâtre monte à la surface, et par refroidissement, elle se prend en masse. Dans la liqueur il cristallise un produit jaune très abondant. Après filtration, on extrait plusieurs fois à l'eau bouillante. On obtient environ 35 gr. de paradiméthylisonitroso-acétanilide que l'on fait recristalliser dans l'alcool dilué.

Dans un ballon de 500 cmc. à trois tubulures, muni d'un thermomètre et d'une forte agitation, on met 300 gr. acide sulfurique concentré. On ajoute peu à peu le dérivé isonitrosé, en évitant que la température monte au-dessus de 55°. La liqueur sulfurique devient jaune brunâtre et lorsque tout est dissous, elle prend une coloration rouge foncé (lie de vin). A la fin de la réaction, on chauffe pendant 10 minutes vers 75-80°. Après refroidissement on verse dans deux litres d'eau froide. Il précipite immédiatement un produit pulvé-

rulent rouge. En laissant reposer jusqu'au lendemain, ce précipité augmente et après filtration, on obtient 12 gr. de diméthyl 4-7 isatine. Recristallisée dans l'acide acétique bouillant, elle forme de gros cristaux orangé foncé, fusibles à 266°. Point indiqué dans la littérature F : 267°.

Diméthyl 5-7 isatine.



Se prépare comme son isomère précédent, à partir de la métaxylylidine 1.3.4. Nous avons remplacé le chlorhydrate d'hydroxylamine, par son sulfate, d'obtention plus facile ; le mode opératoire est le même. La méta-diméthyl-isonitrosoacétanilide formée, recristallisée dans l'alcool dilué fond à 170°. La solution sulfurique de l'isatine obtenue est nettement violette.

La diméthyl 5-7 isatine, recristallisée dans l'acide acétique forme de beaux cristaux rouge foncé, fusibles à 242°, point indiqué dans la littérature.

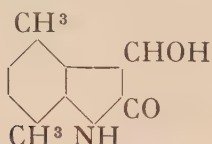
Réduction des diméthyl isatines.

Nous avons essayé de réduire les diméthyl 4-7 et 5-7 isatines que nous avons préparées, par la méthode classique de Baeyer (1), modifiée par Marschalk (2). Celle-ci consiste à réduire les isatines en dioxindoles au moyen de l'hydro-sulfite de sodium et ceux-ci en oxindoles par l'amalgame de sodium en milieu non caustique.

1 Baeyer et Knop *Liebigs Annalen*, **140**, p. 29.

2. Marschalk, *Ber. dtsch. chim. Ges*, **45**, p. 582 (1912).

Diméthyl 4-7 dioxindole.



La réduction de la diméthyl 4-7 isatine en diméthyl 4-7 dioxindole se fait très facilement.

On fait bouillir 15 gr. diméthyl 4-7 isatine dans un litre d'eau et on ajoute peu à peu 25 à 30 gr. hydrosulfite de sodium. La solution rouge se décolore rapidement et le diméthyl 4-7 dioxindole qui est très peu soluble dans l'eau commence à cristalliser. Par refroidissement ce dépôt cristallin augmente. Le rendement est de 85 à 90 %. Par recristallisation dans l'alcool, il forme des cristaux transparents, légèrement teintés en jaune et fondant à 218°.

ANALYSE : 0,1000 gr. substance ont fourni 0,2492 gr. CO² et 0,0570 gr. H²O.

D'où, trouvé pour cent : C : 67,96 H : 6,33.

Calculé pour C¹⁰H¹¹O²N : C : 67,80 H : 6,22.

Diméthyl 5-7 dioxindole.



Se prépare comme son isomère, à partir de la diméthyl 5-7 isatine. Purifié par recristallisation dans l'alcool il forme de fines aiguilles soyeuses, fusibles à 258°.

ANALYSE : 0,0910 gr. substance ont fourni 0,2265 gr. CO² et 0,0496 gr. H²O.

D'où, trouvé pour cent : C : 67,88 H : 6,06.

Calculé pour C¹⁰H¹¹O²N : C : 67,80 H : 6,22.

Plusieurs essais nous ont montré que cette réduction se fait aussi très facilement au moyen de l'étain et l'acide chlorhydrique, en chauffant légèrement.

Réduction des dioxindoles.

Tandis que la transformation des isatines, en dioxindoles se fait aisément, la réduction de ces derniers est très difficile.

Suivant les indications de Marschalk, nous avons traité les diméthyl 4-7 et 5-7 dioxindoles par l'amalgame de sodium à 5 %, en milieu hydroalcoolique, dans lequel on fait passer un courant de CO_2 . Après séparation du mercure, nous avons retrouvé la presque totalité du produit qui n'a pas été réduit, et aussi une certaine partie de diméthyl isatine formée au cours de la réaction. A côté de ces produits récupérés, nous avons pu déceler la présence d'un composé oxindolique, qui donne une coloration jaune orangé avec le benzaldéhyde en milieu alcoolique et en présence de pipéridine.

Le rendement de la réaction est tellement petit qu'il ne nous a été possible d'isoler ni les diméthyl oxindoles, ni leurs dérivés benzyliéniques.

De nombreux essais ne nous ont pas permis d'augmenter le rendement.

Oxydation des diméthyl oxindoles.

Les essais de réduction n'ayant pas conduit jusqu'aux diméthyl oxindoles, nous avons essayé, inversement, de passer des diméthyl oxindoles aux isatines par oxydation.

Nous avons choisi comme moyen d'oxydation, l'acide sélénieux, que Astin, L. de Mouldes et H. L. Riley (1),

1. Astin, L. de Mouldes et Riley, *J. Chem. Soc.*, 1935 (2), p. 90.

et Hatt, Pilgrim et Hurrau (1) ont déjà utilisé avec succès pour oxyder le groupe CH^2 en CO .

Ces derniers auteurs font réagir un léger excès d'acide sélénieux sur le produit dissous dans l'anhydride acétique en chauffant vers 140° .

Plusieurs essais nous ont conduit à des poudres brunes, que nous n'avons pas identifiées, mais qui ne sont pas des isatines, leurs caractères physiques et chimiques étant totalement différents.

Transformation des oxindoles en indoles.

Dans le but de déterminer la constitution des diméthyl oxindoles préparés par la méthode de Stollé, nous avons entrepris des essais de réduction complète par le zinc en poudre, à chaud, dans un courant d'hydrogène. Cette méthode devait permettre de remonter à la substance fondamentale, c'est-à-dire le dérivé méthylé de l'indole.

Mais on pouvait espérer aussi, qu'en appliquant la même méthode au carbomésyl, il serait possible de vérifier aussi sa nature indolique.

Réduction du diméthyl P oxindole (dérivé de la p. xylidine).

Nous avons essayé, d'abord, de distiller 2 gr. de diméthyl P oxindole mélangé à 12 gr. de poudre de zinc dans une atmosphère d'hydrogène. Le mélange intime était placé dans deux petites nacelles, que nous avons introduites dans un tube à combustion. En chauffant progressivement, des vapeurs blanches ont commencé à se dégager et à se condenser sur les parties froides du tube. Quand le dégagement de vapeur a été fini, nous avons dissous le dépôt distillé dans l'alcool et nous avons filtré le zinc entraîné. En refroidissant, nous avons retrouvé la presque totalité du diméthyl oxindole qui n'avait pas été réduit.

1. Hatt, Pilgrim et Hurrau, *ibid.*, 1936 (1), p. 93.

Nous avons recommencé l'opération en broyant ensemble 3 gr. de diméthyl P oxindole et 30 gr. de poudre de zinc. Nous avons remplacé le tube à combustion par un ballon à distiller à tubulures larges, que nous avons placé horizontalement.

A l'aide d'un tube à essais, nous avons répandu une couche de quelques millimètres de poudre de zinc, à la surface du mélange, en tenant le tube toujours horizontalement. Après un chauffage progressif, des vapeurs blanches et une huile légèrement brunâtre étaient entraînées par le courant d'hydrogène, dans un petit ballon que nous avons placé au bout du tube latéral de l'appareil à distiller improvisé. Ce ballon, qui plongeait dans un mélange réfrigérant, était muni d'un bouchon à deux trous, un qui servait à adapter le tube de dégagement et le second muni d'un petit tube en verre servait pour contrôler le passage du courant d'hydrogène. Les vapeurs qui se dégageaient avaient une forte odeur indolique. Le dépôt de condensation du ballon a été repris par l'alcool et filtré. Nous avons obtenu un mélange de diméthyl P indole et diméthyl P oxindole qui n'avait pas été réduit. Vu les petites quantités de produits sur lesquelles nous opérions, il ne nous a pas été possible d'isoler le diméthyl indole formé. Toutefois, nous avons pu vérifier sa présence par deux réactions caractéristiques. La première est une réaction colorée, avec le chlorhydrate de la para-diméthyl amino benzaldéhyde, en solution alcoolique. Ce réactif donne, avec les indoles, une coloration rose ou rouge intense.

La deuxième réaction est l'action de l'acide picrique qui donne un picrate rouge.

Picrate du diméthyl P indole.

La solution alcoolique du mélange de diméthyl P indole et diméthyl P oxindole obtenu par la réduction, a été

éaporée à sec. Ce résidu a été dissous dans 15 cmc. de benzène et nous avons ajouté la même quantité d'acide picrique, environ 0,5 gr. dissous également dans le benzène. On chauffe pendant quelque temps à l'ébullition. La solution jaune devient rouge foncé, et par refroidissement, il se dépose de belles aiguilles rouges. Après recristallisation dans le benzène, ce picrate du diméthyl P indole fond à 165°,

ANALYSE : 0,0774 gr. substance ont dégagé 10,05 cmc. azote à 18° et 758 mm.

D'où, trouvé pour cent : N : 14,88.

Calculé pour $C^{16}H^{14}O^7N^4$, N : 14,97.

Cette réduction recommencée en atmosphère d'azote a donné des résultats bien inférieurs.

*Réduction du diméthyl M oxindole
(dérivé de la m xylidine 1. 3. 4).*

Nous avons opéré comme pour le diméthyl P indole, en effectuant la réduction dans notre appareil improvisé, et en travaillant alternativement en atmosphère d'hydrogène ou d'azote. Dans ce second cas, les rendements sont médiocres.

4 gr. de diméthyl M oxindole, réduit par 40 gr. poudre de zinc en présence d'hydrogène, ont donné 1,1 gr. de mélange de diméthyl indole et de produit non réduit. Dans ce cas encore, à cause des solubilités semblables des produits, et du peu de substance, il ne nous a pas été possible d'isoler le diméthyl M indole formé. Nous l'avons caractérisé par la coloration rouge qu'il donne avec le chlorhydrate de la para diméthyl amino benzaldéhyde en solution alcoolique et par son picrate.

Picrate du diméthyl M indole.

S'obtient comme son isomère précédent. Il forme de belles aiguilles rouges, un peu plus claires que le picrate du diméthyl P indole. Il fond à 160° et le mélange des deux fond avec dépression.

ANALYSE : 0,0737 gr. substance ont dégagé 9,35 cmc. azote à 17° et 762 mm.

D'où, trouvé pour cent : N : 14,70.

Calculé pour $C^{16}H^{14}O^7N^4$: N : 14,97.

Réduction du carbomésyl.

Tandis que les diméthyl oxindoles précédents se prêtent assez facilement à cette réduction, le carbomésyl résiste, car il se sublime, même à travers une couche épaisse de poudre de zinc, avant d'entrer en fusion et distiller. Toutefois, après de nombreux essais, et en prenant des précautions spéciales pour chauffer uniformément et progressivement, nous avons pu déceler la présence d'un indole dans les produits de distillation et sublimation. La solution alcoolique de ces produits donne une coloration avec le réactif à la para diméthyl-amino-benzaldéhyde, mais tandis que les diméthyl indoles précédents donnaient une coloration rouge, cette fois-ci elle était nettement violette.

Picrate de l'indole du carbomésyl.

Avec une solution benzénique d'acide picrique, le résidu obtenu par évaporation de la solution alcoolique précédente, donne une coloration rouge violacée, qui laisse déposer après concentration et refroidissement, un mélange de cristaux de carbomésyl, d'acide picrique et d'un peu de produit rouge foncé. Plusieurs recristallisations successives nous

ont permis d'obtenir quelques cristaux parallélipipédiques, rouge violacé, plus foncés que ceux des picrates précédents. Nous n'en avons pas suffisamment pour confirmer par analyse la formation d'un picrate. Ces cristaux fondent à 167° et les mélanges avec les picrates des diméthyl P et M indoles fondent avec dépression.

Malheureusement, tandis que les diméthyl 4-7 et 5-7 indoles sont décrits dans la littérature, leurs picrates ne le sont pas, et par conséquent ces essais ne nous ont apportés aucune lumière quant à la constitution des diméthyl P et M oxindoles, et du carbomésyl.

Essais d'ouverture du cycle oxindolique.

Marschalk a montré qu'on peut ouvrir assez aisément le noyau oxindolique par action de la baryte sous pression vers 150°. Cette ouverture du cycle permet d'isoler à l'état libre, l'acide ortho-amino-phényl-acétique générateur de l'oxindole. Cependant quelques essais que nous avons effectué dans ce sens avec les diméthyl oxindoles que nous avons préparé n'ont pas permis d'isoler de produits purs et bien définis.

Aucune de ces tentatives faites en vue de déterminer la constitution des diméthyl oxindoles et les relations qui les relient au carbomésyl n'ayant réussi, nous avons essayé d'y arriver par une autre voie.

Comme la constitution du carbomésyl est bien celle du diméthyl 5-7 oxindole, il faut que la réaction de Stollé s'accompagne d'une isomérisation.

On peut admettre que cette isomérisation soit due à la migration des groupes méthyle car on en a déjà signalé plusieurs exemples dans la littérature.

Anchutz (1) par exemple, a déjà remarqué ce phénomène dans le cas du toluène qui, chauffé avec le chlorure d'alu-

1. Anschütz, *Liebig's Annalen*, 235, p. 178 (1886).

minium, fournit un mélange de benzène et de xylènes. De même Franz Fischer et Niggemann (1), en partant d'un xylène, ont obtenu environ 12 % de toluène, un peu de benzène et des composés plusieurs fois méthylés.

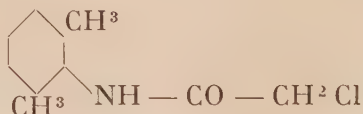
En admettant qu'une telle transposition soit possible dans le cas de la méta xylidine 1. 3. 4, on peut supposer qu'elle a lieu au moment de la cyclisation du dérivé chloracétylé, cette cyclisation se faisant à la place d'un groupe CH^3 voisin, qui est chassé.

Cette hypothèse nous paraissant plus vraisemblable, nous avons cherché à l'appuyer par l'expérience suivante :

**Préparation d'un composé à caractères oxindoliques
à partir de la méta xylidine 1. 3. 2.**

Parmi les nombreuses xylidines isomères, une seule, la méta xylidine 1. 3. 2 (ou diméthyl 1.3 amino 2 benzène), ne peut pas fournir normalement de dérivé oxindolique, parce que le NH^2 est compris entre deux groupes méthyle.

Nous avons cependant préparé le dérivé chloracétylé de cette base pure, que nous avons traité ensuite par le chlorure d'aluminium.



12 gr. de ce dérivé chloracétylé ont donné 7 gr. d'un produit blanc, qui recristallisé dans l'eau, l'alcool et le benzène forme des cristaux fusibles à 170°.

Il présente tous les caractères d'un diméthyl oxindole ainsi que sa composition.

ANALYSES : 0,0812 gr. substance ont fourni 0,2229 gr. CO^2 et 0,0504 gr. H^2O .

1. Franz Fischer et Niggemann, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, **49**, p. 1475 (1916).

0,0846 gr. substance ont dégagé 6,5 cmc. azote à 19° et 744 mm.

D'où trouvé pour cent : C : 74,86, H : 6,89, N : 8,68.

Calculé pour $C^{10}H^{11}ON$: C : 74,86, H : 6,83, N : 8,70.

Lorsqu'on chauffe à l'ébullition une solution de ce produit dans l'alcool méthylique avec de la benzaldéhyde, en présence d'acide chlorhydrique ou de pipéridine, on obtient comme avec les autres oxindoles, un dérivé benzyldénique. Recristallisé dans l'alcool méthylique, ce benzyldène se présente sous forme de fines aiguilles jaunes fusibles à 212°.

ANALYSE : 0,0821 gr. substance ont fourni 0,2475 gr. CO_2 et 0,0450 gr. H_2O .

D'où, trouvé pour cent : C : 82,22, H : 6,09.

Calculé pour $C^{17}H^{15}ON$: C : 81,93, H : 6,02.

Ceci nous prouve bien que la transposition d'un groupe méthyle sous l'influence du chlorure d'aluminium est possible et que le diméthyl oxindole que nous avons préparé à partir de la méta xyldine 1. 3. 4, d'après la méthode de Stollé est un isomère du carbomésyl au lieu d'être identique avec lui.

Le temps déjà long, que nous ont demandé ces recherches, ne nous a pas permis d'en prolonger la durée afin de déterminer la constitution exacte des diméthyl oxindoles préparés à partir des différentes xyldines.

Conclusions.

Dans ce travail, nous avons appliqué aux dérivés chloracétylés des diverses xylidines la méthode de Stollé pour la préparation des oxindoles.

Cette réaction qui donne d'excellents rendements avec la chloracétanilide est, comme on pouvait s'attendre, généralisable au cas des xylidines, et on obtient dans ces cas, de véritables diméthyl oxindoles. Cependant la constitution de ces composés ne résulte pas simplement d'une cyclisation normale et on doit admettre que celle-ci s'accompagne d'une migration d'un au moins des groupes méthyle. En effet ayant étudié plus particulièrement la préparation du diméthyl oxindole à partir de la méta xylidine 1. 3. 4. nous avons constaté que le produit obtenu est différent du carbomésyl préparé d'après Wispek par une autre voie, à partir du bromure de mésityle.

Les recherches auxquelles nous nous sommes livrés sur la préparation de ce carbomésyl ne permettent pas de mettre en doute que le carbomésyl possède réellement la constitution du diméthyl 5-7 oxindole. Par conséquent, la non identité de ce carbomésyl avec le diméthyl oxindole que nous avons préparé d'après Wispek, doit être imputée à une anomalie au cours de la cyclisation. Des différentes hypothèses que nous avons envisagé pour expliquer cette anomalie, la seule qui ait été confirmée par les faits est celle qui suppose une migration moléculaire d'un au moins des groupes CH^3 sous l'action du chlorure d'aluminium.

Cette transposition a été surtout mise en évidence par la préparation d'un véritable diméthyl oxindole à partir de la méta xylidine 1. 3. 2, où un groupe CH^3 a été déplacé pour rendre possible la cyclisation.

Nous avons, en outre, généralisé l'aptitude réactionnelle du groupement méthylénique de l'oxindole à ces homologues diméthylés en préparant de nombreux iso-indogénides : dérivés benzylidéniques, isoindigotines, indirubines et isatanes.

Les oxindoles sont susceptibles de réagir facilement avec l'acétone pour donner soit un composé de condensation simple, soit des produits doubles de condensation d'une molécule d'acétone avec deux molécules d'oxindole.

En faisant réagir l'urée sur les oxindoles on obtient des produits d'addition assez stables, à point de fusion bien défini et qui permettent de passer assez facilement aux isatoximes au moyen de l'acide nitreux.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Les vitamines en général.
L'acide ascorbique.

Vu et approuvé :

Paris, le 15 avril 1937.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

